FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1909 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 20 juillet 1909, à 1 heure

Par **Léon CARTIER**

Né à Triel (Seine-et-Oise), le 21 mars 1883

ESSAI CRITIQUE

SUR LA

VALEUR DE LA RÉACTION DE CAMMIDGE

Président : M. CHAUFFARD, *professeur.*

Juges : MM. DEBOVE et GILBERT BALLET, *professeurs.*
JEANSELME, *agrégé.*

PARIS
IMPRIMERIE DES FACULTÉS
A. MICHALON
10, Rue de Vaugirard, 10 *(près l'Odéon)*
(Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince)

1909

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD. DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BESANÇON (Fern.)	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (André)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (André)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ (Marcel)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE, A MES SŒURS

A MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR CHAUFFARD

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL COCHIN
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

INTRODUCTION

Vantée par les uns, battue en brèche par les autres, que peut être la valeur de la réaction proposée par le Dr Cammidge pour le diagnostic des maladies du pancréas et tenue en si haute estime par le professeur Mayo Robson que ce chirurgien ne craint pas d'écrire en 1908 : « *Cet essai chimique m'a donné les plus hautes espérances au point de vue clinique, car il permet d'établir un diagnostic dans une très grande proportion des cas même au début d'une affection catarrhale.* » Malgré ses complications et ses difficultés, cette réaction peut elle apporter quelque secours au clinicien embarrassé? Pour répondre à cette question, pour dégager la vérité de toutes les incertitudes dont la *réaction pancréatique* se trouve entourée, je vais essayer de :

1° Montrer par un historique détaillé des critiques et des opinions émises à ce sujet, l'évolution suivie par la Réaction dite pancréatique, dans les écrits et sans doute aussi dans l'esprit même de l'auteur ainsi que l'accueil qui lui fut fait à l'étranger ;

2° Décrire les deux méthodes données successivement par le Dr Cammidge pour pratiquer cette réaction ;

3° Réunir toutes les études et statistiques publiées jusqu'à ce jour, de les commenter après avoir exposé les différentes observations que j'ai pu faire moi-même dans les essais que j'ai pratiqués dans le laboratoire de mon maître le Dr Parmentier ;

4° Tirer quelques conclusions au sujet de l'état actuel de la question et des services que cette réaction peut rendre à la clinique.

Une telle mise au point semblait s'imposer à l'heure où cette réaction est citée dans de nombreux ouvrages et semble devoir être considérée comme faisant partie des signes observés au cours des affections pancréatiques. Afin d'apporter toute la précision possible à mon travail, j'ai toujours conduit moi-même chaque essai du commencement à la fin en suivant scrupuleusement la méthode donnée par l'auteur, l'observation méticuleuse du mode opératoire étant, d'après l'auteur lui-même, de la plus haute importance pour la réussite de la réaction. Dans le but d'élucider cette question obscure et embrouillée, qui a donné lieu à l'étranger à tant de controverses mais qui, en France, n'a pas encore, autant que j'ai pu m'en assurer, été traitée avec tout le développement qu'elle mérite, je me suis toujours reporté aux articles et travaux originaux publiés tant en Angleterre qu'en Allemagne et aux États-Unis ; je me suis efforcé d'en donner une traduction fidèle et claire, bien que parfois l'explication en fût assez compliquée. J'aurais voulu donner à ce travail une valeur plus grande

398

en expliquant d'une manière plus précise de quelle nature sont les cristaux typiques décrits par Cammidge et pouvoir fixer ainsi définitivement l'étendue ou l'évidence de leurs rapports avec les maladies du pancréas ; j'ai fait tout ce qu'il m'a été possible pour atteindre ce but, bien que je me sois aperçu, dès le début, de l'insuffisance matérielle où je me trouvais pour faire une telle étude, les quelques milligrammes de cristaux obtenus dans chaque essai positif ne pouvant être soumis à une analyse chimique approfondie et complète.

Qu'il me soit permis maintenant de remercier tous ceux qui m'ont témoigné quelque amitié, tous mes Maîtres dans les hôpitaux dont les enseignements m'ont été si précieux et particulièrement M. le Dr Parmentier qui, après m'avoir inspiré cette thèse, mit gracieusement le laboratoire de son service à ma disposition. Qu'il me soit permis aussi d'adresser mes remerciements à M. le professeur Chauffard qui en voulant bien accepter la présidence de cette thèse me fait l'honneur d'un parrainage sympathique.

HISTORIQUE DE LA RÉACTION

La première communication de Cammidge remonte à l'année 1904 : elle fut faite le 14 mars devant le collège royal des chirurgiens d'Angleterre et se trouve publiée *in extenso* dans le *Lancet* du 19 mars et dans le *British Medical Journal.*

Cet essai, décrit par Cammidge dans son mémoire sur la chimie de l'urine dans les maladies du pancréas, avait déjà été mentionné dans le *Journal Medical* de Philadelphie du 1er juin 1901 par Mayo Robson, en compagnie de qui Cammidge commença ses recherches, et le 4 avril 1904, Salisbury Trevor, qui évidemment n'avait pas encore eu à sa connaissance la communication de Cammidge, écrivait dans le *Praticien de Londres* : « *Jusqu'à présent les détails de l'essai n'ont pas encore été publiés, mais en voici les grandes lignes : l'urine d'un cas suspect est bouillie, pendant quelque temps, avec un agent d'oxydation et de la phénylhydrazine ; l'essai est achevé quand il se produit un groupe abon-*

dant d'aiguilles jaunes, délicates et groupées en gerbes. »

Dans son mémoire, Cammidge, après avoir montré le rôle du pancréas dans l'économie et les difficultés de diagnostic des maladies de cette glande, explique en quelque sorte la genèse de sa réaction en exposant les circonstances qui l'ont amené à se diriger dans cette voie et ce que l'on peut considérer comme la théorie de l'essai ; puis il décrit le mode opératoire de la réaction, les caractères des cristaux et l'importance de la solubilité de ces cristaux ; il termine enfin par un groupement des observations qu'il apporte à l'appui de ses recherches.

L'hypothèse qui fut, comme l'auteur le dit lui-même, « *la base originelle du travail* » est des plus simples. Dans la séméiologie des affections pancréatiques, les symptômes les plus typiques dépendent des altérations du chimisme ou du métabolisme du corps : telles sont la tendance aux hémorragies, *l'apparition de la nécrose graisseuse*, stéatonécrose (de Hallion), cystostéatonécrose (de Dieulafoy), la découverte de graisses non digérées (stéatorrhée, décrite dès 1820 et 1833 par Kuntzmann, puis Bright) et de fibres musculaires dans les selles, l'azotorrhée, la glycosurie et particulièrement la glycosurie alimentaire. L'association de ces symptômes dans les cas de pancréatite aiguë, leur présence fréquente dans les cas de pancréatite chronique ou subaiguë conduisent à penser que les changements chimiques qui leur donnent naissance sont directement ou indirectement sous la dépendance de la perversion des fonctions pan-

créatiques. De ces symptômes Cammidge en retient surtout un, c'est la nécrose graisseuse, qui, rencontrée presque constamment dans la pancréatite aiguë et gangreneuse, doit pour cet auteur accompagner même à un degré infime toutes les formes de pancréatite. Cette stéatonécrose serait due au dédoublement des graisses neutres dans certaines conditions (action fermentative de la sécrétion, *by the fermentative action of the pancreatic secretion*) en glycérine et acides gras correspondants.

Les acides gras ainsi mis en liberté se combineraient avec les sels de chaux du sang, ce qui entraînerait une décalcification du sang en même temps que la tendance aux hémorragies, le sang étant dès lors moins facilement coagulable (exp. d'Arthus et Pagès) ; la glycérine, elle, passerait dans la circulation.

L'auteur recherche d'abord la présence de glycérine dans le sang, mais s'aperçoit bientôt que cette recherche est impossible étant données la minime proportion de glycérine qui se trouve dans le sang et la petite quantité de sang dont on dispose pour l'examen. C'est alors qu'il dirige ses investigations vers les reins et l'urine. Ayant abandonné la méthode de Lewin, basée sur ce fait que l'acide oxalique est décomposé en présence de la glycérine en acide formique et acide carbonique, Cammidge oxyde la glycérine au moyen de l'acide azotique, la transforme ainsi en un sucre : glycérose, qu'on peut déceler au moyen de la phénylhydrazine. Enfin il supprime l'acide azotique, car, comme il le dit dans sa communication : « Il lui était venu à l'idée que le pouvoir

réducteur de la plupart des urines serait augmenté par ébullition avec un acide minéral, et que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique pourraient remplacer sans inconvénient l'acide azotique », ce qu'il reconnut par la pratique ; de la sorte il arrive à son premier mode opératoire dont je vais exposer succinctement le principe, me proposant d'en donner plus loin tous les détails.

La réaction consiste essentiellement dans la formation de cristaux spéciaux obtenus dans l'urine des malades atteints d'affection pancréatique à l'aide du chlorhydrate de phénylhydrazine en présence d'acétate de soude, cette urine ayant été préalablement traitée à ébullition par l'acide chlorhydrique, puis neutralisée par le carbonate de plomb. On a alors deux réactions :

Une première, réaction A, obtenue dans l'urine acidifiée, puis neutralisée, qui se voit dans tous les cas de pancréatites et dans certains cas où il existe un mouvement actif de désintégration des tissus (cancer, adénite, pneumonie).

Une seconde, réaction B, qui n'est autre que la première obtenue dans une urine traitée préalablement par une solution saturée de chlorure mercurique ou sublimé, cette réaction ne se produit pas dans les cas de lésions du pancréas, inflammation aiguë ou chronique de l'organe : le traitement préliminaire de l'urine par le bichlorure de mercure interfère la formation des cristaux dans les cas de pancréatite, mais ne les affecte pas dans le cas de cancer du pancréas ou dans les autres conditions qui donnent naissance à la réaction A : si la réac-

tion A est positive, avec une réaction B négative, on a une pancréatite en évolution.

La forme des cristaux n'est pas sans présenter une grande importance : plus courte et plus large elle indiquerait une affection maligne ; mais ce dont il faut surtout tenir compte, c'est de la différence de solubilité de ces cristaux dans l'acide sulfurique dilué au tiers :

Une solution prompte en moins d'une minute et demie indiquerait une pancréatite aiguë.

Une solution lente en une à deux minutes révèlerait une inflammation chronique.

Une solution très lente en trois à cinq minutes serait signe d'un cancer du pancréas inopérable.

Cette réaction, qui pouvait paraître séduisante par ses caractères de simplicité et de précision, souleva presque aussitôt de nombreuses critiques.

Dès le 14 mai 1904, les Drs C.-E. Ham et J.-B. Cleland publient une lettre dans le *Lancet*. Dans cette lettre leurs critiques portent à la fois sur la base scientifique indiquée, qui leur semble plutôt douteuse, et sur la formation des cristaux qui serait purement et simplement fonction du degré de concentration de la liqueur, sur la nature même des cristaux qui ne seraient que des composés plombiques. Leurs conclusions sont les suivantes : « *En résumé, nous avons donc toujours pu trouver dans une urine les cristaux : aiguilles jaunes groupés en rosettes et en gerbes, identiques comme aspect à ceux que le Dr Cammidge a décrits comme étant fréquemment associés à une maladie du pancréas. En raison de l'importance de l'essai, il serait très heureux*

que les points soulevés ci-dessus fussent éclaircis. »

C'est là le départ d'une polémique assez vive à en juger par les lettres et réponses publiées dans les journaux médicaux.

Le 16 mai, Cammidge répond aux critiques : le fait d'obtenir des cristaux avec une urine normale ou de l'eau distillée est en lui-même la preuve manifeste que la technique des opérateurs est en défaut, et la cause d'erreur n'est autre que la différence de solubilité du chlorure de plomb à chaud et à froid. Quant à la base scientifique, la glycérine, ce n'est là qu'une pure hypothèse (*a working hypothesis*).

Le 17 mai, Grüner, en rapportant une observation de réaction positive dans un cas où le pancréas ne présentait rien d'anormal (bronchite chronique avec cœur dilaté et ascite), émet une nouvelle objection : les cas de glycosurie alimentaire peuvent bien donner des composés de la glycérine sans qu'il y ait présence de sucre et de ce fait la réaction perd sa valeur pathognomonique. Cammidge, dans une lettre datée du 13 juin, réfute à nouveau les critiques de MM. Ham et Cleland : les cristaux ne sont pas des composés plombiques ; il les obtient après avoir fait bouillir l'urine avec de l'acide sulfurique et neutralise ensuite à l'aide de carbonate de baryte, ce qui évite l'adjonction de plomb. Que MM. Ham et Cleland n'aient pas obtenu des cristaux après avoir précipité le plomb à l'état de sulfure par le sulfhydrate d'ammoniaque, cela n'a rien qui doive surprendre : ils ajoutent ainsi à la réaction un nouveau facteur qui peut très bien en contrarier les phases suivantes et expliquer

les causes de leur insuccès. En même temps, Cammidge voit en ces cristaux des cristaux d'osazone et les rapproche des cristaux de phénylmaltosazone, en se défendant d'y avoir vu de la phénylglucosazone.

Le 23 juin MM. Ham et Cleland, ne se tenant pas pour battus, répondent et décrivent alors deux sortes de cristaux :

Les uns comprenant des composés de plomb avec la phénylhydrazine et cristallisés en rosettes et en touffes; les autres formés par des composés de baryum et de phénylhydrazine cristallisés en rosettes, rarement en aiguilles plumeuses, fréquemment voilés par des masses jaunâtres et amorphes et enfin plus petits que les précédents: ils s'obtiennent comme les composés plombiques, aussi bien dans l'urine normale que dans l'urine pathologique.

Enfin MM. Ham et Cleland réclament la photographie des cristaux et ne s'expliquent ni le rôle du chlorure mercurique dans cette réaction, ni les différences de solubilité.

Le 27 juin, nouvelle réponse de Cammidge, la lutte ayant quitté les colonnes du *Lancet* pour celles du *British Medical Journal*, celle-ci adressée au Dr F.-G. Bushnell, puis au Dr Grüner :

Une légère réaction peut être obtenue avec des urines normales, mais les résultats sont bien plus marqués dans les cas pancréatiques typiques. Quant à la statistique de M. Grüner, elle n'a qu'une valeur très relative et Cammidge n'entend pas être responsable des expériences qu'il n'a pu conduire personnellement.

Le 11 juillet, deuxième réponse de Cammidge, celle-ci s'adresse aux Drs Ham et Cleland. L'auteur n'a jamais trouvé de plomb dans les cristaux obtenus, a toujours noté le même point de fusion avec les cristaux provenant des réactions après neutralisation par le carbonate de plomb ou le carbonate de baryte. « *Je puis donc conclure*, dit-il, *que si les essais des Drs Ham et Cleland leur ont donné des sels de plomb cristallisés, c'est que leurs réactifs ou leur méthode de réaction différaient des miens.* »

Alors s'arrête la première phase de la polémique.

Le 6 juin 1905, Cammidge lit un nouveau mémoire devant la Société Royale de Médecine et de Chirurgie : « *Réaction de la Phénylhydrazine sur d'autres substances que le sucre dans l'urine.* » Après avoir fait l'historique de l'emploi de la phénylhydrazine comme réactif dans l'examen chimique des urines (procédés de Jacksch, de Fischer, de Kowarski), l'auteur énumère les différentes substances qui peuvent donner des précipités avec la phénylhydrazine et donne les caractères principaux de de ces précipités qui comprennent :

1° Les osazones des sucres (dextrose, lévulose, lactose, maltose, isomaltose, pentose, arabinose, xylose) ;

2° Une combinaison de la phénylhydrazine avec l'acide glycuronique ;

3° Enfin d'autres substances mal connues qu'on retrouve même avec une urine normale, car, comme l'a lu Cammidge, il a été établi que : quand des urines normales sont bouillies avec le dixième de leur volume d'acide chlorhydrique concentré pendant cinq minutes,

l'excès d'acide ayant ensuite été neutralisé, on obtient *invariablement* avec la phénylhydrazine des cristaux très caractéristiques (expériences de Wilcox que Cammidge ne cite pas, ce chimiste n'ayant pas d'ailleurs mentionné le nom de l'auteur de la réaction pancréatique).

Puis il termine en donnant quelques détails sur le mode opératoire de la réaction, les détails de l'expérience exerçant une influence considérable et demandant même une certaine pratique, afin de déterminer les meilleures conditions dans lesquelles on obtient les effets les plus caractéristiques avec l'échantillon particulier de l'urine soumise à l'examen.

Dans ce mémoire, Cammidge réfute la première objection de MM. Ham et Cleland, en décrivant un mode opératoire avec remplacement de l'acide chlorhydrique et du carbonate de plomb par l'acide sulfurique et le carbonate de baryum, ce qu'il avait déjà fait dans une lettre datée du 13 juin 1904. A ce mémoire sont jointes deux figures :

L'une contenant des cristaux obtenus dans un cas de pancréatite avec obstruction de l'ampoule de Vater par un calcul ;

L'autre représentant les cristaux obtenus dans le cas d'une affection maligne du pancréas.

Une statistique de 479 échantillons d'urine de 295 cas complète ce long exposé qui se termine par la conclusion suivante : « *Bien que vantant l'extension de l'usage de cet essai dans l'analyse des urines, je ne souhaite pas voir mépriser les autres méthodes d investigation. Comme*

la plupart des méthodes de laboratoire, dans l'état actuede nos connaissances cet essai a ses limites ; son interprétation demande que l'on ne néglige aucun détail pouvant apporter quelque lumière ; il faut y joindre et l'examen complet des urines et les signes cliniques observés, plus, dans certaines circonstances, des recherches sur les fèces, le sang ou d'autres produits. »

La question n'est reprise alors qu'en 1906 ; le 24 février de cette année, le *British Medical Journal* publie un article de Gilbert Barling, professeur de chirurgie à l'Université de Birmingham, sur l'observation de la nécrose du pancréas, avec deux cas à l'appui, accompagnés d'une note de M. Lowatt Evans qui résume ainsi les résultats des observations :

1° La réaction de Cammidge effectuée sur une solution aqueuse à 2 % de glycérine manque ou tout au plus donne des traces de cristaux non identifiables ;

2° Le même essai avec la solution à 2 % de glycérine dans l'urine normale donne un groupe abondant de cristaux de chlorhydrate de phénylglycérosazone solubles en une demi-minute dans l'acide sulfurique à 33 % ;

3° Les cristaux des composés de phénylhydrazine avec les sels de plomb diffèrent comme aspect des cristaux de glycérosazone et sont altérés, mais non dissous par l'acide sulfurique ;

4° Il y a habituellement des traces de plomb dans le filtratum après neutralisation par le carbonate de plomb, mais à la fin il y a plus de plomb dans la liqueur mère que dans les cristaux déposés par refroidissement ;

5° Le glycérol, quand il se trouve dans l'urine, peut être oxydé par ébullition avec l'acide chlorhydrique *en glycérose ou acide glycérique* avec élimination d'une molécule d'eau et même si l'ébullition est trop prolongée, ou si, pour une cause quelconque, l'oxydation est trop vigoureuse, *en acide tartronique*. Il faut donc apporter beaucoup de soin à l'ébullition avec l'acide;

6° Le glycérose formé se combine avec une molécule de phénylhydrazine pour donner une *hydrazone*, puis en présence d'un excès de réactif le groupe alcool secondaire d'hydrazone est oxydé et une autre molécule de phénylhydrazine est fixée avec formation d'une *osazone*;

7° Le degré de solubilité doit inévitablement dépendre de la quantité des cristaux et de la quantité d'acide sulfurique ajouté. La différence dans la quantité de glycérine présente dans l'urine est, autant que je puis voir, la seule cause de la différence de solubilité des cristaux d'osazone dans l'acide;

8° Une trace de sucre intervertit tous les résultats, si on néglige de l'enlever. Je crois aussi que la fermentation alcoolique (*avec mousse*) introduit plus d'erreur qu'elle n'en enlève;

9° La réaction B est apparemment d'un petit usage; la réaction A seule indique la présence ou l'absence de glycérine dans l'urine et même doit être exécutée avec grand soin pour rendre quelque service: une trace de sucre, une ébullition prolongée avec l'acide ou une proportion insuffisante de phénylhydrazine anéantiront absolument les résultats.

Finalement M. Lowatt Evans conclut : « *Je suis d'avis que cet essai n'a quelque valeur qu'en opérant sur un échantillon d'urine parfaitement frais et encore ne faut-il l'accepter que sous caution et les résultats de l'examen microscopique du dépôt ainsi que les essais chimiques généraux doivent être pris soigneusement en considération avec les indications de la réaction de Cammidge.* »

Le 26 février, Cammidge répond : pour lui la réaction B « *n'est pas d'un petit usage* » car *la différence dans la quantité de dépôt laissée par les réactions A et B est ordinairement une indication du degré de l'activité de la réaction inflammatoire du pancréas* (ce qui n'empêchera pas l'auteur de supprimer cette réaction B dans la méthode perfectionnée, qu'il doit d'ailleurs publier prochainement) ; il affirme en outre : *n'avoir jamais eu l'idée d'avancer que la présence de la glycérine était prouvée dans les cas de maladie du pancréas ou que la méthode d'examen qu'il a décrite était spécifique de cette substance*, bien, qu'à la vérité, l'origine de cette méthode ait été basée sur la présence de ce corps.

La description de la nouvelle méthode est alors faite à la Société royale de Médecine et de Chirurgie le 13 mars 1906, et M. Mayo Robson l'appuie d'une statistique de 200 cas. Cette méthode a l'avantage « *d'affranchir la réaction des causes d'erreurs provenant soit de fautes de manipulation, soit de défauts inhérents à la méthode.* » Avant de décrire cette méthode perfectionnée, ainsi qu'il l'appelle, Cammidge réprouve l'hypothèse de la glycérine car il n'a pas eu « *l'intention*

de prétendre que la présence de la glycérine dans l'urine était prouvée dans les maladies du pancréas. »
Il donne même une autre explication :

Le précipité dans la réaction A consiste en un composé de phénylhydrazine, d'acide glycuronique et de l'osazone d'un sucre.

Le précipité dans la réaction B, c'est-à-dire obtenu après traitement de l'urine par le sublimé, est entièrement ou presque entièrement composé d'acide glycuronique et de phénylhydrazine.

La différence notée entre les réactions A et B dépend donc probablement de quelque substance autre que l'acide glycuronique. Mais alors, *enlevons l'acide glycuronique avant de faire l'essai à la phénylhydrazine, nous aurons un résultat mieux défini, nous éviterons ainsi la nécessité de deux essais comparatifs,* voilà le point de départ et la théorie de la nouvelle méthode. L'auteur enlève donc l'acide glycuronique au moyen de l'acétate de plomb en solution acide (le sucre n'est enlevé que dans les solutions alcalines).

M. Taylor dans le *Lancet* du 30 juin 1906 publie un article avec une statistique de 110 examens d'urine dans lesquels 9 furent positifs et conclut : « *Mon opinion personnelle à la suite de ces séries de réaction est qu'il y a là une aide de réelle valeur dans le diagnostic des maladies du pancréas, mais que la réaction n'est pas infaillible.* »

Pendant cette même année 1906, en novembre, le *Journal médical d'Edimbourg* donne un article de M. Haldane : « *Considérations spéciales sur la réaction*

dite réaction pancréatique dans lequel se trouvent trois séries de critiques : critique de la base même de la réaction, critique de la nature des cristaux et critique expérimentale. Existe-t-il bien une excrétion de glycérine et une formation de glycérose ? Les ingrédients employés dans la réaction elle-même ne sont-ils pas susceptibles de former des cristaux de l'espèce décrite ? Voilà ce que discute à nouveau cet auteur après avoir passé en revue les critiques antérieures. Ses conclusions générales sont les suivantes :

1° Cet essai comme indication du diagnostic pour les affections du pancréas n'a pas pu prouver par lui-même qu'il était d'une réelle valeur soit entre mes mains, soit entre celles d'autres observateurs, et l'erreur provient de ce que beaucoup de cas non pancréatiques donnent des résultats tout aussi positifs que les cas pancréatiques, de ce que dans les affections pancréatiques certaines on a voulu préciser les lésions à l'aide des réactions A et B, et du temps de la solution des cristaux dans l'acide sulfurique au tiers.

2° On est frappé du grand nombre d'urines normales et morbides (je ne parle pas ici de maladies pancréatiques) dans lesquelles un résultat positif est obtenu, les cristaux se montrent tantôt petits, difformes, indistincts et tantôt clairs et nets.

On a même trouvé que l'urine d'une même personne peut donner des résultats différents, négatif, équivoque ou même positif.

3° L'apparition des cristaux est grandement affectée par le degré de concentration de la liqueur à la fin de

l'opération, quoique la concentration ne soit pas un facteur nécessaire de leur formation.

4° Il semble qu'il y ait deux sources de cristaux : l'une étant un hydrate de carbone authentique ou du moins une substance formée d'osazone ; l'autre étant matériellement inorganique, le chlorure de plomb.

Toutefois, les cristaux ne sont pas généralement dus au plomb, comme le disent MM. Ham et Cleland. Les sels de plomb sont, au contraire, une cause minime d'erreur quand on fait le contrôle avec de l'eau distillée, aucun cristal n'est obtenu jusqu à ce que la liqueur soit concentrée au-dessous de 10 centimètres cubes.

5° La source ordinaire des cristaux est quelque hydrate de carbone de la nature de la dextrine ou d'une gomme animale préexistant dans l'urine et intervertie en un véritable sucre par ébullition avec un acide minéral et même avec l'acide acétique cristallisable. En essayant la fermentation, il se forme une très petite quantité de gaz, mais ceci peut facilement s'expliquer par la très petite quantité de sucre en présence et la solubilité du gaz carbonique dans la liqueur.

6° Dans l'urine des cobayes, les cristaux étaient chaque fois obtenus sans que la concentration fût nécessaire (l'erreur due aux sels de plomb était éliminée par l'emploi de carbonate de soude pour neutraliser) et ces cristaux ressemblaient à ceux de phénylglucosazone, ils fondaient rapidement à la même température. Ces cristaux ne sont autre chose que des cristaux de produits sucrés, leur source étant les matériaux hydrocarbonés dont est riche la nourriture des cobayes.

En somme, résume M. Haldane, on ne peut nier que ces cristaux apparaissent dans les maladies du pancréas, mais on les rencontre en même temps, absolument identiques, dans les urines normales et dans les urines de conditions morbides différentes et non pancréatiques. La réaction peut souvent être légère, mais il n'est pas rare qu'elle soit marquée et comme il n'y a aucun moyen sûr de distinguer les variétés de cristaux (pancréatiques ou non-pancréatiques) on est obligé, bien à regret, de conclure que l'essai n'est pas probant, et dans les mains autres que celles de son auteur il s'est montré non seulement équivoque, mais encore erroné.

En février 1907, dans le même journal d'Édimbourg Cammidge répond à ces critiques : « *La plupart des points soulevés par cette communication ont été debattus et cette critique tardive ne réclamerait aucun commentaire de ma part, s'il ne pouvait se trouver certaines personnes qui, comme le Dr Haldane, ignorent les développements apportés sur ce sujet depuis* 1904 *et qui pourraient ainsi donner une importance imméritée aux résultats des laborieuses recherches du Dr Haldane et aux conclusions qu'il en tire.* »

Réponse facile, mais aux faits précis apportés par le Dr Haldane, Cammidge n'oppose pas de faits précis : il reprend la théorie déjà expliquée dans la communication du 13 mars 1906, définit la nature du sucre qui forme le composé en même temps que la phénylhydrazine et l'acide glycuronique et qui a tous les caractères d'un pentose, réexpose la méthode perfectionnée et enfin termine par une nouvelle statistique de 200 échan-

tillons d'urine et par la conclusion suivante : « *Quoiqu'il ne soit pas proclamé que les résultats donnés par cette méthode perfectionnée d'exécution de la réaction pancréatique soient pathognomoniques de l'inflammation du pancréas, l'évidence prévaut à présent et montre que l'essai peut rendre de grands services dans nombre de cas douteux.* » Pour appuyer cette conclusion, Cammidge rapporte le cas d'une femme présentant une tumeur abdominale évidemment en rapport avec une maladie du pancréas : un premier examen de l'urine donne une réaction négative, ce qui lui fait croire que la tumeur n'avait pas de rapport avec la glande ; M. Mayo Robson opère cette malade et trouve une tumeur de la première portion du duodénum. Un mois après, un second essai est fait : cette fois résultat positif et net ; par conséquent pancréas touché ; une seconde laparotomie montre que la tumeur avait envahi le pancréas et le canal cholédoque. Enfin quatre mois et demi après, on pratique un troisième examen, cette fois on retrouve un sucre, du dextrose et la malade meurt diabétique.

Pendant plus d'un an, le silence se fait : la réaction serait-elle oubliée ? Non, dans un article du *British Medical Journal* du 11 avril 1908 M. Chalmers Watson reprend la question : « *La valeur clinique de la réaction pancréatique dans l'urine basée sur* 250 *analyses.* » Après l'exposé d'une statistique détaillée, il donne les conclusions suivantes :

« Mes résultats diffèrent de ceux de Cammidge en ceci : que j'ai obtenu un plus grand pourcentage de résultats positifs dans des cas similaires à ceux qui

peuvent avoir été compris dans la liste de cas contrôlés de l'auteur. Cammidge trouvait dans un groupe de cas décrits comme variés — autres que ceux ayant un intérêt directement chirurgical en rapport avec la maladie des canaux biliaires et du pancréas — que 4 cas seulement sur 92 donnaient une réaction positive. Ce plus grand pourcentage de résultats positifs obtenus dans mes séries tient peut-être à ce fait que je me suis servi de nombreux cas médicaux sérieux, associés à une artério-sclérose avancée ou à des états de catarrhe chronique de l'intestin, conditions fréquemment liées à des changements inflammatoires ou à des dégénérescences dans le pancréas et les autres glandes.

« Mes résultats m'amènent à diviser les cas dans lesquels se présente la réaction en séries groupées comme il suit :

« 1° Un premier groupe où il n'y a pas évidence clinique ou pathologique de sérieuses maladies organiques du pancréas, par exemple : pancréatites aiguë et chronique, ordinairement associées à l'inflammation des voies biliaires ;

« 2° Un second groupe où il y a association d'une artério-sclérose prononcée avec un état qui s'accompagne ordinairement d'une plus ou moins grande sclérose dans les différentes glandes ;

« 3° Enfin un dernier groupe dans lequel la réaction dépend de conditions congestives et catarrhales de la glande, des canaux et du parenchyme avec association de toxhémie par exemple : lésions cardiaques avancées, appendicite, pneumonie, malaria.

« Si l'on pense à l'arbitraire que comporte toute classification, si cette réaction pancréatique est soigneusement étudiée avec les autres symptômes cliniques, je n'hésite pas à dire que ce nouvel essai sera une preuve de grande valeur pour les médecins et les chirurgiens tant pour le diagnostic que pour le traitement des maladies du pancréas. »

Dans une discussion à la Société Médico-Chirurgicale d'Édimbourg (4 novembre 1908) sur le diagnostic et le traitement des pancréatites, M. Chalmers Watson affirme à nouveau ses conclusions après avoir examiné, dit-il, l'urine de plus de 500 malades, donne trois types cliniques de pancréatites et résume ainsi les indications que peut donner la réaction de Cammidge :

1° Dans les cas d'ictère d'origine incertaine, l'analyse de l'urine sera d'un grand secours pour l'établissement du diagnostic :

α) Une réaction pancréatique négative fera repousser l'hypothèse de l'existence d'une pancréatite ;

β) Dans le cas de cholélithiase, une réaction positive indique une prancréatite et il est très probable qu'un calcul est empaqueté non loin de l'extrémité duodénale du canal cholédoque ;

γ) Dans les cas où la cholélithiase peut être écartée et où les révélations cliniques tendent à l'existence d'une maladie organique du pancréas, une réaction négative doit faire pencher vers le diagnostic d'affection maligne.

2° La glycosurie a quelque valeur dans le diagnostic différentiel de la pancréatite et du cancer du pancréas,

ce symptôme étant plus commun dans l'état inflammatoire de la glande.

Combien ces conclusions sont loin des premières conclusions de l'auteur même : il n'est plus question du temps de solubilité dans l'acide sulfurique à 33 °/₀, du diagnostic des différentes pancréatites par cette solubilité ; c'est un nouveau signe et rien de plus.

Dans cette discussion le Dr J.-O. Affleck répond à M. Watson qu'il semble s'attacher beaucoup à cet essai comme moyen de diagnostic et que cependant la question de savoir si cette réaction peut être considérée comme une réaction absolue des affections du pancréas reste ouverte, puisque la dite réaction peut être positive dans d'autres conditions.

Pour le Dr William Russell l'essai de Cammidge, s'il signifie quelque chose, montre que la sécrétion pancréatique est absorbée et excrétée par le rein. Dans la duodénite, la gastro-entérite et l'entérite simple, le catarrhe affecte le cours du suc pancréatique et ainsi tout le cours de la digestion se trouve influencé : un catarrhe duodénal suffit à expliquer un ictère catarrhal et l'entrave du cours du suc pancréatique, ce qui conduirait à la réaction positive de l'essai, sans qu'il y ait pour cela de pancréatite.

Dans sa réponse le Dr Ch. Watson dit que, pour le moment, la physiologie de l'essai est encore inconnue, que l'exécution en est difficile (lui-même l'a manqué jusqu'à ce qu'il ait reçu une leçon pratique de l'inventeur) et qu'enfin il n'est pas pathognomonique.

Aussitôt Cammidge de remercier dans une lettre

adressée aux éditeurs de *British Medical Journal* : « *Je suis heureux*, dit-il, *d'apprendre qu'un observateur anglais et particulièrement qu'un observateur si éminent que le Dr Ch. Watson est capable de confirmer mes travaux sur les changements dans l'urine, ainsi qu'il ressort de votre communication du 11 avril, changements qui se rencontrent dans les affections inflammatoires du pancréas, et de savoir que la valeur clinique de la réaction pancréatique est à présent reconnue ici aussi bien que sur le continent, aussi bien qu'en Amérique.* »

Quel accueil fit-on à cette réaction pancréatique dans les pays étrangers ? Aux États-Unis, M. J. H. Schrœder en fait un compte rendu dès 1904 dans la *Médecine Américaine de Philadelphie;* MM. Cowie, Roche et Cooke dans le *Physician and Surgeon* (avril 1905) donnent un résumé des articles de Cammidge, ont même dû pratiquer la réaction puisqu'ils écrivent: « *Après être complètement familiarisé avec l'essai, les deux réactions peuvent être faites en 45 minutes ; le mieux est d'opérer l'après-midi, et d'examiner le résultat le lendemain matin* », mais ils s'abstiennent de commentaires.

En janvier 1906, M. John Hancock rapporte un cas de cancer du pancréas avec réaction pancréatique négative pour lequel il fit une cholécystentérostomie, et ce cas l'amène aux réflexions suivantes : « *Grâce à la confiance placée dans la prétendue réaction de Cammidge par Robson, une valeur imméritée fut donnée à la réaction pour l'établissement du diagnostic avant l'opération. Cette confiance, jointe à la plus grande fréquence*

des cancers du ventre, semblait devoir réunir les probabilités en faveur d'un cancer de l'estomac avec adhérences enveloppant le cholédoque et immobilisant la masse. Une fois le diagnostic établi par l'opération, des essais furent pratiqués avant puis après la disparition de la jaunisse ; tous les essais furent uniformément négatifs, en dépit du soin apporté à suivre les instructions de l'auteur et de l'emploi de réactifs convenables : au lieu de cristaux caractéristiques on obtint un dépôt amorphe brunâtre. Mon intention n'est pas de contester la valeur de la réaction, mais plutôt d'apporter plus de lumière sur le sujet afin que la réaction, à laquelle Robson attribue une grande valeur dans cette classe de cas difficiles, puisse être rendue susceptible d'une application générale. » Cette même année 1906, au cours d'une discussion à l'Association des médecins américains, MM. Musser, Dutton et Fife disent : « *Nous désirons appeler spécialement l'attention sur une série d'essais : la prétendue réaction de Cammidge. Le nombre de nos cas est trop petit pour justifier une condamnation non qualifiée de l'essai, mais dans nos séries de réactions, la réaction manqua dans deux cas de pancréatite non douteuse, donna des renseignements différents dans un cas de pancréatite chronique, montra une réaction positive de cancer du pancréas chez deux adultes en parfaite bonne santé. Ceci enfin montre que l'essai est de valeur discutable.* » Le Dr Edsall appuie les dires du Dr Musser : pour lui il n'y a pas de méthode de laboratoire, aucun essai de laboratoire ne peut donner de résultats diagnostiques approchant comme valeur de ceux

que peut fournir une observation clinique attentive : « *Quant à l'essai de Cammidge*, dit-il, *je ne l'ai pas essayé du tout parce qu'il me semble bien difficile qne quelque chose de valeur puisse en sortir.* » Le Dr Barker, lui, a fait des recherches qui l'ont conduit à cette conclusion : « *Je ne pense pas que l'essai ait une valeur quelconque et certainement il est sans valeur comme indication d'une opération.* » En 1909, M. Goodman de Philadelphie admet qu'on a entre les mains, grâce à cette réaction, un procédé de valeur pour le diagnostic des affections du pancréas, malheureusement la technique en est longue, compliquée et délicate. Cette réaction n'a rien de pathognomonique, mais associée à l'histoire de la maladie, aux signes fournis par l'examen, à l'étude des fèces, elle donne une grande probabilité de pancréatite.

En Allemagne, la réaction donna lieu à d'importants travaux. M. Félix Eichler, médecin assistant du professeur Ewald, après avoir passé en revue les différentes méthodes de laboratoire : examen chimique des graisses fécales, épreuve de Sahli, méthode de Schmidt, expose le procédé de Cammidge (réaction perfectionnée), recherche la réaction dans l'urine de trois chiens auxquels il a provoqué des pancréatites artificielles (pancréatite hémorragique pour l'un, pancréatite purulente diffuse pour les deux autres) et conclut : « *Nous pouvons affirmer que dans l'urine d'animaux sains la réaction de Cammidge est sans action et que dans les trois cas, sans exception, où une pancréatite aiguë avait été provoquée artificiellement, un résultat positif bien*

net a été obtenu. » En 1907, M. Eloësser, médecin-assistant de la clinique chirurgicale d'Heidelberg, « *la maison de la Samaritaine* », dans une revue sur la séméiologie des affections du pancréas, examine la valeur de la réaction de Cammidge, et surtout sa théorie. Pour lui la réaction de Cammidge peut reposer :

1° Soit sur une destruction directe des nucléoprotéides, contenant des pentoses, du tissu pancréatique;

2° Soit sur un changement dans la composition de l'urine qui serait provoqué ou directement par les dérivés de la glycérine mise en liberté, ou par les altérations apportées dans les différents tissus par la présence de glycérine, — et cette deuxième hypothèse, qui fut la première émise par Cammidge, semble vérifiée par ce fait qu'une réaction positive existe dans l'urine de deux chiens auxquels on a fait une injection intra-abdominale de glycérine (25 cmc. d'une solution de 20 parties de glycérine pour 80 parties d'une solution salée physiologique). En résumé, d'après cet auteur, la réaction n'est ni facile à conduire, ni facile à interpréter : elle demande un contrôle le plus étendu.

M. Maass a voulu également contrôler la réaction de Cammidge : il n'a pu démontrer sa certitude absolue et pourtant il a procédé exactement d'après les données de l'auteur anglais.

M. N. Roth, à la suite d'une série d'essais faits dans 32 cas, donne les conclusions suivantes : « *Je ne puis accorder à la réaction une aussi grande valeur diagnostique que le font Watson et Mayo Robson. Jusqu'à ce que la question de la réaction de Cammidge ait*

reçu de nouveaux éclaircissements, nous en sommes toujours réduits aux recherches des symptômes physiques et des troubles fonctionnels. »

M. W. Krienitz, spécialiste des maladies d'estomac et d'intestin à Halberstadt, dans un article sur « *les résultats pratiques de la prétendue réaction pancréatique de Cammidge* », fait une étude très complète de la réaction. Une première statistique de 91 cas, une seconde de 250 cas lui permettent d'établir les conclusions suivantes :

1° Dans 80 °/° des cas éclairés par l'opération (ce qu'il appelle autopsie *in vivo*) la réaction de Cammidge s'accorde avec ce que l'on trouve dans le pancréas ;

2° La réaction est aussi positive dans les différentes maladies de l'appareil digestif, du système biliaire, dans le diabète et les affections carcinomateuses des organes internes. Si, dans ces cas, une maladie du pancréas, une pancréatite chronique, s'accorde avec le résultat positif de la réaction, on devra s'efforcer de s'éclairer par des recherches anatomo-pathologiques, ou bien prouver que ces substances précipitées dans la solution ne peuvent avoir d'autre origine que le pancréas ;

3° L'essai de Cammidge, principalement pour le chirurgien, n'est pas un moyen d'orientation à dédaigner pour contrôler l'état du pancréas dans les maladies du foie et des canaux biliaires. Il est probable que cet essai peut apporter par ses observations un aide au diagnostic et de nouveaux renseignements pour le pronostic et la thérapeutique. Dès à présent c'est, dans des cas particuliers, une méthode de recherche d'une valeur remarquable, utile pour la médecine interne, qui mérite

la plus grande attention et est capable d'extension.

Dans un supplément de correction, il ajoute : « *Certes l'essai de Cammidge ne s'appuie ni sur la sécrétion externe, ni sur la sécrétion interne de la glande, aussi est-il permis d'attendre des renseignements particuliers d'autres méthodes de diagnostic pancréatique.* »

Enfin au 38e Congrès de la Société Allemande de Chirurgie, tenu à Berlin en avril 1909, le Dr Seidel qui a observé 8 cas d'affection du pancréas, dont 6 pancréatites et 2 tumeurs dit : « *J'ai constaté que la réaction de Cammidge n'est malheureusement pas tout à fait certaine : je l'ai vue faire défaut dans des cas avérés de pancréatite et être, par contre, positive dans un cas de cancer de l'intestin grêle et dans un cas de sarcome du rein.* »

En Russie, M. Agabekow (*Roussk Wratch*, 25 août et 1er septembre 1907) dit avoir trouvé la réaction.

Ainsi partout même incertitude : en Angleterre, aux États-Unis, en Allemagne, les affirmations se mêlent aux doutes et même aux négations. En France, la réaction eut aussi son retentissement : la *Semaine Médicale* en donna les détails en 1905.

Elle est citée par MM. Quénu et Pierre Duval au cours de leur article « Pancréatite et lithiase biliaire » dans la *Revue de Chirurgie* de 1905, par M. le professeur Chauffard dans une leçon faite en 1906 sur la lithiase du cholédoque à l'hôpital Cochin : « *Nous ne comptons plus, pour le diagnostic des lésions pancréatiques, sur l'épreuve du salol proposée par Sahli ; elle est reconnue comme de nulle valeur. Mais des travaux récents sont intervenus,*

encore bien disparates et contestés. M. Opie en 1902 chez un sujet atteint de pancréatite aiguë, M. A.-W. Hewlett dans des lésions pancréatiques expérimentales chez le chien, ont constaté la présence dans l'urine d'un ferment stéatolytique. Plus récemment, dans un mémoire qui a eu un certain retentissement, M. Cammidge a prétendu que l'analyse urinaire, par la recherche de la glycérine, par l'abondance des cristaux d'oxalate de chaux et leur solubilité plus ou moins rapide dans l'acide sulfurique pouvait permettre non seulement de reconnaître une lésion pancréatique, mais encore d'en préciser la nature; les faits observés par M. Mayo Robson paraissent favorables à cette méthode. Mais d'autre part, les recherches de Cammidge ont été presque immédiatement contrôlées et infirmées par M. C.-E. Ham et J.-B. Cleland qui considèrent la réaction de Cammidge comme artificielle et pouvant être obtenue avec une urine quelconque. La question reste donc au moins douteuse, et, jusqu'à nouvel ordre, la chimie urinaire ne nous apprend rien de certain pour le diagnostic des pancréatites cholélithiasiques. »

La réaction est encore citée tout au long dans la thèse de Daviau (Paris, 1906) qui donne la réaction perfectionnée. Le principe en est donné dans un article de M. Chabrol sur les scléroses du pancréas. Le professeur Dieulafoy dans une leçon sur le syndrome pancréatico-biliaire et le drame pancréatique trouve que les résultats annoncés sont insuffisants. Le professeur Lépine (de Lyon) écrit dans la *Semaine Médicale* : « *En réalité, nous ne sommes pas en état de donner une*

théorie satisfaisante de cette réaction. Quant à sa valeur clinique, elle ne semble pas nulle dans les pancréatites aiguës; à ma connaissance, on ne l'a jamais observée dans le diabète. »

Le Dr S. Kolbé (de Châtel-Guyon) dans un ouvrage traduit de l'allemand (*L'Examen fonctionnel de l'intestin par le régime d'épreuve, du professeur Schmidt*) donne la réaction perfectionnée, l'opinion de Grüner, Haldane, Eichler, Eloesser et termine en écrivant : « *Nous voyons donc que la réaction de Cammidge n'est pas encore définitivement jugée. Comparée aux autres réactions, elle se base sur des prémisses tout à fait différentes et ne peut pas être considérée comme un signe de déficit sécrétoire du pancréas. Ainsi on peut se trouver en face d'une destruction du tissu pancréatique et en face d'une stéatonécrose, sans que la sécrétion du suc pancréatique soit abolie; d'autre part une achylie pancréatique complète peut coïncider avec la conservation de la structure organique de la glande.* »

Enfin M. Henri Labbé, dans un article paru dans la *Presse Médicale*, alors que ce travail était déjà commencé, n'apporte aucun fait nouveau et ne fait que résumer les objections de M. Lovatt Evans.

LA REACTION

La première réaction de Cammidge était compliquée : elle comprenait deux essais que l'auteur nomme réaction A et réaction B.

Comme la présence du sucre dans l'urine fausserait évidemment les résultats, il faut, avant de commencer l'essai, s'assurer que l'urine ne donne pas de réaction avec la phénylhydazine, ce qui peut être fait grossièrement avec la liqueur de Fehling ou quelque autre essai similaire ; mais il est préférable de faire un essai de contrôle avec le chlorhydrate de phénylhydazine et l'acétate de soude en omettant l'ébullition préliminaire avec l'acide chlorhydrique. Si cet essai révèle même une trace de sucre, on l'enlève par fermentation suivie d'ébullition pour chasser l'alcool formé.

L'albumine s'élimine soit par le sulfate d'ammoniaque, soit par la chaleur et l'acide acétique.

Réaction A

La réaction A se pratique de la façon suivante :

1° On prend 10 centimètres cubes d'urine soigneu-

sement filtrée et on les place dans un petit matras ;

2° On y ajoute 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique concentré de densité 1,18 ;

3° Le mélange est alors porté à une douce ébullition au bain de sable, pendant dix minutes après le premier signe d'ébullition (on a eu soin de placer dans le col du matras un petit entonnoir qui servira de condensateur et empêchera la déperdition des vapeurs de la liqueur) ;

4° L'ébullition ayant été arrêtée au bout de dix minutes, on ajoute alors un mélange de 5 centimètres cubes d'urine filtrée et de 5 centimètres cubes d'eau distillée et *refroidit ensuite le matras* dans l'eau courante ou même dans la glace, le chlorure de plomb étant beaucoup plus soluble à chaud qu'à froid ;

5° Quand le mélange est bien refroidi, on neutralise l'excès d'acide libre par lente addition de 4 grammes de carbonate de plomb tout en continuant à refroidir, et on attend trois à quatre minutes afin de permettre l'achèvement de la réaction ;

6° On enlève alors le précipité par filtration sur un filtre mouillé de manière à obtenir une liqueur claire et on lave le filtre avec 5 centimètres cubes d'eau distillée ;

7° Les deux liqueurs sont réunies, additionnées de 2 grammes d'acétate de soude et de 0 gr. 75 de chlorhydrate de phénylhydrazine, puis portées à l'ébullition au bain de sable pendant trois à quatre minutes ;

8° Le liquide chaud est enfin versé dans un tube à essai et laissé refroidir.

Après un temps variant entre une heure et vingt-quatre heures, suivant la gravité des cas, il se sépare un dépôt floconneux, jaune. Examiné au microscope à l'objectif 1/6 in, ce dépôt révèle, dans les cas positifs, des cristaux groupés en gerbes ou en rosettes de couleur jaune d'or.

Réaction B

Mais la réaction A pouvait donner des résultats positifs dans d'autres cas que les cas de maladies du pancréas, tels que ceux où survient un changement actif dans les tissus : cancer, adénite, pneumonie, etc. Un autre procédé fut alors institué pour parer à ces erreurs ; et combiné avec la réaction A, ce nouvel essai appelé par Cammidge réaction B « permet dans la grande majorité des cas de faire un diagnostic de réelle valeur par le seul examen des urines ». Cet essai distinctif est basé sur ce fait que la formation des cristaux obtenus dans la réaction A pour les cas de pancréatite aiguë est empêchée par le traitement préliminaire de l'urine par le sublimé, ce traitement n'affectant nullement l'apparence des cristaux dans les cas de cancer du pancréas et dans les autres conditions qui donnent la réaction A.

1° On ajoute à 20 centimètres cubes d'urine filtrée 10 centimètres cubes d'une solution saturée de sublimé ; on laisse reposer quelques minutes et on filtre soigneusement, pour séparer le précipité formé ;

2° On prend alors 10 centimètres cubes de ce mélange parfaitement clair ;

3° On y ajoute 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique ;

4° On fait bouillir le tout pendant dix minutes, comme dans la réaction A ;

5° On étend ensuite avec 5 centimètres cubes de mélange primitif d'urine et de chlorure mercurique et 10 centimètres cubes d'eau distillée ;

6° On fait refroidir soigneusement, neutralise avec 4 grammes de carbonate de plomb et continue comme pour la réaction A.

Cette réaction B ne donne, par conséquent, pas de cristaux avec les lésions du pancréas ; elle arrête la formation des cristaux si leur source originelle est une inflammation aiguë du pancréas, tandis qu'elle n'arrêtera rien si la source est une affection maligne ou une affection extra-pancréatique.

Le résultat des deux réactions A et B doit toujours être examiné au microscope, car la forme des cristaux est d'une grande importance.

Dans son premier mémoire, Cammidge n'insiste guère sur la morphologie des cristaux : ce sont des cristaux jaunes, typiques, en rosettes et en gerbes. Plus tard il devient plus précis : dans une lettre du 13 juin 1904 aux docteurs Ham et Cleland il les rapproche de la phénylmaltosazone et se défend de les avoir identifiés avec la phénylmaltosazone. Dans son deuxième mémoire (juin 1905), il en donne la description suivante :

« *Le dépôt brun floconneux semble sous le microscope formé de cristaux jaunes plus petits que les cristaux de glucosazone et généralement arrangés en rosettes.*

Dans quelques cas les cristaux sont minces et plusieurs ressemblent un peu aux cristaux de lactosazone ou de pentosazone tandis que dans d'autres cas, les cristaux moins délicats se rapprochent de la glucosazone et même de la maltosazone. »

Suivant la forme des cristaux, on peut, d'après Cammidge, distinguer les affections pancréatiques : les cristaux provenant de lésions malignes sont habituellement plus courts et plus larges que les cristaux obtenus dans la simple inflammation, et même les cristaux des cas aigus sont presque toujours plus fins que ceux que l'on obtient dans la plupart des cas d'inflammation chronique. Mais un caractère beaucoup plus simple et beaucoup plus net réside dans la différence de solubilité dans l'acide sulfurique dilué au tiers :

On place un peu d'acide sulfurique sur la lame tout près de la lamelle : l'acide pénètre par osmose sous la lamelle, on voit alors les cristaux prendre une teinte brune au contact de l'acide, puis se dissoudre. « Le temps de solution est l'intervalle qui se passe entre la première apparition de la couleur brune et la complète disparition des cristaux. » Ce temps est de : quelques secondes à trente-cinq ou quarante-cinq secondes dans la pancréatite aiguë, une demie à une minute et demie et rarement deux dans la pancréatite chronique, trois à cinq minutes dans les affections malignes.

Les résultats de l'examen peuvent être brièvement résumés ainsi :

1° Réaction A et réaction B négatives : pancréas indemne.

2° Réaction A positive et réaction B négative, on a :

a) Une pancréatite aiguë, si les cristaux se dissolvent en trente à quarante-cinq secondes.

b) Une pancréatite chronique, dans le cas où la solution est lente (une à deux minutes).

Dans ces deux cas, une intervention chirurgicale est ordinairement indiquée.

3° Les deux réactions A et B sont positives ; il peut y avoir :

a) Une affection maligne du pancréas, si les cristaux se dissolvent en trois à cinq minutes (l'opération est alors contre-indiquée) ;

b) Un pancréas endommagé par une ancienne pancréatite, si la solution ne demande qu'une ou deux minutes ;

c) Une maladie sans aucun rapport avec le pancréas si la solution est rapide en une minute.

Dans ces deux derniers cas, l'urgence des symptômes et l'état du malade indiquent seuls la nécessité d'une incision exploratrice.

En 1906, Cammidge simplifie sa méthode et réunit les réactions A et B en une seule, « *la méthode perfectionnée, the improved method* » dont les détails sont les suivants :

On opère sur un échantillon de l'urine de vingt-quatre heures ou du mélange des émissions du matin et du soir : l'urine doit être fraîche, n'avoir pas subi de fermentation et doit être exempte de sucre et d'albumine ; sa réaction doit être acide, dans le cas contraire on la rend acide par addition d'acide chlorhydrique.

1° On prend 20 centimètres cubes d'urine filtrée et limpide et y ajoute 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique fort de densité 1,18 ;

2° On fait bouillir doucement le mélange au bain de sable dans un petit matras dont le col est surmonté d'un condensateur ;

3° Après dix minutes d'ébullition, on fait bien refroidir sous un courant d'eau froide et on ramène le volume de la liqueur à 20 centimètres cubes ;

4° On neutralise ensuite l'excès d'acide en présence par addition lente de 4 grammes de carbonate de plomb, laisse reposer pendant quelques minutes, pour permettre à la réaction de s'achever, tout en continuant le refroidissement ;

5° On filtre sur un papier-filtre épais et bien mouillé jusqu'à ce qu'on obtienne une liqueur absolument claire ;

6° Le filtratum est alors bien agité avec 4 grammes d'acétate de plomb tribasique pulvérisé (sous-acétate de plomb) et le précipité formé est enlevé par filtration. Le liquide passe souvent trouble, aussi les filtrations doivent-elles être répétées jusqu'à ce que la liqueur soit d'une limpidité parfaite ;

7° Cette liqueur contient une grande quantité de plomb en solution qui pourrait gêner la marche de l'essai ; on enlève donc ce plomb soit par l'hydrogène sulfuré, soit plus simplement par le sulfate de soude qui donne un précipité blanc de sulfate de plomb insoluble : dans ce cas l'on agite la liqueur avec 2 grammes de sulfate de soude finement pulvérisé et chauffe le mélange jusqu'à ébullition, puis refroidit dans un courant d'eau froide ;

8° On filtre pour séparer le sulfate de plomb formé;

9° On prend 10 centimètres cubes de la liqueur ainsi obtenue complètement limpide, les amène à 18 centimètres cubes à l'aide d'eau distillée.

10° On ajoute 0 gr. 80 de chlorhydrate de phénylhydrazine, 2 grammes d'acétate de soude sec pulvérisé et 1 centimètre cube d'acide acétique à 50 °/, le tout dans un petit matras muni d'un condensateur;

11° On fait bouillir le mélange pendant dix minutes au bain de sable ;

12° On filtre le liquide chaud sur un filtre de papier mouillé à l'eau chaude et on recueille dans un tube à essai portant une division à 15 centimètres cubes (si le filtratum n'atteint pas la division, on le porte à 15 centimètres cubes par addition d'eau chaude).

Dans les cas bien marqués d'inflammation pancréatique il se forme un précipité floconneux, jaune clair, qui apparaît au bout de peu d'heures, mais qui peut demander toute la nuit avant de se déposer. Au microscope ce précipité est formé de cristaux longs, jaune clair, flexibles comme des cheveux groupés en gerbe. Mouillés avec l'acide sulfurique, ils disparaissent en dix ou quinze secondes.

Le précipité doit toujours être examiné au microscope, car il peut être difficile de déterminer à l'œil nu les caractères d'un dépôt léger, et même ce dépôt peut passer inaperçu dans les cas qui ne donnent qu'une faible réaction.

Pour éliminer les traces de sucre qui ne seraient pas

découvertes dans les essais préliminaires, *un essai de contrôle* doit toujours être pratiqué.

On a trouvé que la présence du chlorure de calcium empêchait la réussite de la réaction.

ETUDE CRITIQUE DE LA RÉACTION

I

CRITIQUE CHIMIQUE

Critique du mode opératoire : la réaction A, la réaction B ; parallèle entre les deux réactions première et perfectionnée. — En examinant les deux réactions décrites précédemment, la méthode primitive et la méthode perfectionnée, il est facile de noter de grandes différences : dans l'une la réaction se fait sur l'urine même, dans l'autre sur l'urine déféquée à l'aide du sous-acétate de plomb pulvérisé. C'est là certainement un perfectionnement mais les modifications ainsi apportées sont tellement importantes que les deux réactions diffèrent totalement. Un changement est également apporté dans la façon de mettre en liberté le composé qui donnera les cristaux : dans le premier mode opératoire, 10 centimètres cubes d'urine sont mis à bouillir avec 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique ; dans la

seconde méthode on ajoute 2 centimètres cubes d'acide à 40 centimètres cubes d'urine, donc moitié moins d'acide. Il est vrai que, dans la première réaction, on ajoutait, avant de faire refroidir, un mélange de 5 centimètres cubes d'urine et de 5 centimètres cubes d'eau distillée, mais cette addition ne s'explique guère : l'acide chlorhydrique peut-il agir sur le corps qui donne la réaction (glycérine, dans l'hypothèse primitive de Cammidge) de la même façon quand ce corps est soumis pendant dix minutes à l'ébullition en présence de l'acide ou quand il est purement et simplement introduit, ce que l'on fait par la seconde addition d'urine ?

On neutralise *l'excès* d'acide par 4 grammes de carbonate de plomb. Il faut bien lire *l'excès* : en 1905 Cammidge recommande en effet de laisser un peu d'acide chlorhydrique sans être neutralisé pour éviter les difficultés dues aux sels de plomb (le chlorure de plomb étant insoluble à froid surtout en présence d'un peu d'acide chlorhydrique libre). J'ai d'ailleurs toujours observé que, quelle que soit la lenteur d'addition du carbonate de plomb, quelle que soit la durée du contact, la liqueur après filtration restait acide, ce que Eischler avait également noté dans ses essais.

L'acidité urinaire ne peut avoir une grande importance sur la quantité d'acide neutralisé, étant donné qu'elle est due non pas à des acides libres (acide urique ou hippurique) mais à la présence de phosphates alcalins ou alcalino-terreux auxquels il faut ajouter des traces d'acides gras, acide lactique, et d'acides aromatiques. Toutefois l'auteur aurait peut-être dû nous ins-

truire sur les raisons qui l'ont amené à choisir ce chiffre de 4 *grammes* de carbonate de plomb.

La réaction B paraît extraordinaire, comme le dit Haldane : il est difficile de regarder ce qu'a établi le Dr Cammidge sans un profond scepticisme : « *Les cristaux sont probablement de même source, mais la molécule glycérique varie tellement en caractères dans les différentes formes de maladies pancréatiques que dans la pancréatite aiguë ces cristaux se trouvent dans la réaction A et non dans la réaction B. Par quelle voie mystérieuse le sublimé tantôt empêche-t-il la formation des cristaux dans la réaction B, tantôt leur permet-il de se former ?* »

Le seul effet du mercure est d'entraîner les matières albuminoïdes et colorantes de l'urine aussi bien que certains sels tels que les phosphates, les urates et même à la rigueur quelque corps susceptible de former une osazone, mais pourquoi le ferait-il si consciencieusement dans la pancréatite aiguë et pas du tout dans l'affection maligne de la glande? Cammidge, il est vrai, donne une explication fort ingénieuse du phénomène : « *L'examen du précipité de phénylhydrazine produit dans les urines dans les cas d'inflammation pancréatique, après traitement par l'acide chlorhydrique, montra qu'il consistait en un composé de phénylhydrazine, d'acide glycuronique et de l'osazone d'un sucre. L'examen du précipité obtenu dans l'urine après traitement par le sublimé montra qu'il consistait entièrement ou presque entièrement en un composé d'acide glycuronique et de phénylhydazine, si bien que la différence*

notée entre les réactions A et B dans les cas caractéristiques de maladies du pancréas dépend probablement de quelque substance autre que l'acide glycuronique. »

Pour ingénieuse que soit cette explication, elle n'en est pas moins sujette à caution : le sublimé ou chlorure mercurique élimine-t-il les sucres ? Pourtant le réactif mercurique de Patein (solution d'oxyde rouge de mercure dans l'acide azotique, additionnée ensuite de lessive de soude) est constamment employé pour déféquer les urines sucrées avant de pratiquer la recherche du sucre (glucose, lactose).

Presque toujours quand on ajoute à l'urine, traitée par le sublimé, puis bouillie avec l'acide chlorhydrique, l'acétate de soude et le chlorhydrate de phénylhydrazine, il se forme un précipité gris verdâtre qui, sous l'influence de la chaleur, devient ocreux puis se dissout. Ce changement de coloration s'observe d'ailleurs quand on laisse ce précipité simplement exposé à l'air. Il se forme ainsi, peut-être sous l'influence réductrice de la phénylhydrazine, quelque composé mercureux qui ne tarde pas à donner par oxydation un sel mercurique.

J'ai pratiqué 45 fois ces deux réactions sur les malades les plus divers : 30 fois elles m'ont donné des cristaux, non pas toujours les cristaux typiques décrits par Cammidge, mais des cristaux aux formes les plus variables : lames relativement larges groupées en étoiles ou en éventails, capitules chevelus de cristaux fins, rosettes de cristaux plumeux plus ou moins touffus, cristaux courts et pointus émergeant de masses qui peuvent être comparées à des coques de châtaignes. Ces résultats qui

viennent compliquer la lecture de la réaction, certaines formes étant très voisines de la forme typique, n'ont rien qui doive surprendre. Malgré toutes les précautions : refroidissement dans l'eau courante longuement pratiqué, il reste toujours du plomb dans la liqueur, le chlorure de plomb étant soluble, comme le dit Cammidge dans la proportion de 0,8 pour 1 partie d'eau même à 0°. Dans la réaction B, à ce plomb contenu dans la liqueur, il faut ajouter du mercure qui ne saurait être éliminé. Ce sont deux sources d'erreur, deux corps qui peuvent donner des composés cristallins avec le chlorhydrate de phénylhydrazine.

Il est certain que les premières objections de Ham et Cleland étaient fondées: les cristaux typiques de Cammidge ne contiennent pas de plomb, mais combien d'autres, parfois très semblables aux premiers, en renferment. Ces auteurs ont, d'ailleurs, appuyé leur opinion de nombreuses expériences : dans une première série, après l'addition du carbonate de plomb, ils ajoutent du sulfhydrate d'ammoniaque, lequel précipite le plomb dissous sous forme de sulfure de plomb, ils filtrent, chauffent le filtratum pour faire dégager l'hydrogène sulfuré et l'ammoniaque, et dans la liqueur ainsi obtenue ajoutent l'acétate de soude et le chlorhydrate de phénylhydrazine en quantité prescrite: les résultats sont toujours négatifs. Dans une seconde série d'expériences, ils appliquent l'essai de Cammidge à l'eau distillée purement et simplement et obtiennent toujours un résultat positif; une solution d'acétate de plomb additionnée d'acétate de soude et de phénylhydrazine

leur donne toujours des cristaux. Cammidge leur répond en modifiant sa réaction, afin d'éliminer le plomb, il emploie l'acide sulfurique (1/2 cc. pour 10 cc. d'urine) dont il neutralise l'excès par le carbonate de baryte, le sulfate de baryte est en effet très insoluble: il obtient des résultats positifs dans 50 cas et les cristaux obtenus après traitement par l'acide chlorhydrique et le carbonate de plomb sont identiques à ceux obtenus après traitement par l'acide sulfurique et le carbonate de baryte. Ham et Cleland disent aussi que des composés cristallisés peuvent être donnés par la phénylhydrazine et le baryum et décrivent, comme nous l'avons vu plus haut, des cristaux plombiques en courtes aiguilles groupées en rosettes ou en touffes plumeuses irrégulières et des cristaux barytiques en courtes aiguilles également arrangées en rosettes, rarement en touffes. Haldane, en opérant avec l'acide sulfurique et le carbonate de plomb, obtient lui aussi, mais seulement après avoir concentré la liqueur à 7 centimètres cubes, des cristaux en forme de grandes aiguilles pointues indistinctement avec l'eau distillée ou avec les urines; dans ce dernier cas, il se produit en même temps des cristaux en petites, belles rosettes ou gerbes bien formées qui n'ont aucune ressemblance avec les cristaux de plomb.

Moi-même, j'ai bien souvent retrouvé, à l'aide de l'hydrogène sulfuré, du plomb dans les cristaux obtenus par les réactions A et B et redissous ensuite dans l'acide azotique. Le plomb peut donc bien donner des composés cristallisés avec la phénylhydrazine.

Les urines du cas (5) qui m'avaient donné de nom-

breuses rosettes d'aiguilles courtes (diamètre 7 à 8 mm. à l'objectif 7), solubles dans l'acide sulfurique au tiers en trois minutes avec les réactions A et B ne me donnèrent que des granulations jaunes avec la réaction perfectionnée ; une autre réaction perfectionnée pratiquée le même jour, en omettant volontairement l'élimination du plomb par le sulfate de soude me donna alors au fond du tube un dépôt jaune granuleux assez abondant formé d'aiguilles droites, pointues, assez épaisses, à arêtes nettes, longues et groupées en rosettes à branches peu nombreuses ou plutôt en étoiles et en pinceaux, leur solution dans l'acide sulfurique demandait une minute et demie à deux minutes et il restait à la place des cristaux quelques petits amas noirâtres. Ces cristaux redissous dans une grande quantité d'eau chaude et la liqueur réduite à 4 cc. 1/2, j'ai obtenu les mêmes cristaux que ceux produits dans la réaction A avec cette différence que les aiguilles étaient un peu plus courtes.

Dans la réaction B, à cette première cause d'erreur il faut en ajouter une seconde : la présence du mercure. Dans la défécation de l'urine par le réactif de Patein, on débarrasse la liqueur du mercure qu'elle renferme au moyen de poudre de zinc ; mais on fait remarquer que quand l'urine doit être additionnée de phénylhydrazine, il est inutile d'éliminer les dernières traces de mercure par le zinc : la phénylhydrazine s'en charge en donnant un précipité noirâtre qu'on sépare par filtration ; ce composé peut bien être légèrement soluble et donner des cristallisations.

Pour obvier, sans doute, à ces inconvénients Cam-

midge a profondément modifié sa technique en 1906, lorsqu'il donna sa méthode perfectionnée. Il n'est plus question de deux essais, de l'action spéciale mais fort douteuse du sublimé. L'acide glycuronique qui existe dans l'urine, même normale, sous forme de composés glycuroniques par suite de la résorption intestinale de certains produits phénoliques (acides indoxyl et scatoxylglycuroniques) engendrés par la putréfaction des albuminoïdes, est éliminé au moyen du sous-acétate de plomb ; le plomb lui-même est enlevé par addition de sulfate de soude, pas complètement il est vrai, mais pourtant d'une manière suffisante.

Dans la liqueur bouillie avec 4 grammes de sulfate de soude pulvérisé et soigneusement refroidie, j'ai toujours retrouvé des traces de plomb. L'ébullition doit être prolongée et peut l'être sans inconvénient, le sulfate de plomb étant complètement insoluble dans l'eau. Dans le cas (29) la réaction perfectionnée me donna des cristaux plumeux, sans doute analogues à ceux décrits par Ham et Cleland constitués par des composés plombiques, car la solution de ces cristaux précipitait par l'hydrogène sulfuré, le chromate de potassium et l'acide chlorhydrique ; l'ébullition n'avait pas été assez prolongée. Quand le plomb n'existe qu'à l'état de traces, il n'offre pas d'inconvénient : la réaction perfectionnée pratiquée sur les urines du cas (40) me donna un résultat négatif aussi bien après l'élimination du plomb par le sulfate de soude qu'après celle par l'hydrogène sulfuré ; le cas (57) me donna les mêmes résultats. Les urines du cas (58) donnèrent par la réaction perfection-

née des cristaux en forme d'aiguilles droites, pointues, à double contour, groupées pas tout à fait en rosettes, mais plutôt en bouquets, aussi bien après la précipitation du plomb par l'hydrogène sulfuré qu'après sa précipitation par le sulfate de soude.

Le volume du filtratum final doit être de 15 centimètres cubes, mais une plus grande concentration ne donne pas de cristaux comme Haldane l'avait observé avec les réactions A et B. Le cas (18) donne avec la réaction perfectionnée un résultat négatif; le filtratum de 17 centimètres cubes est réduit à 5 centimètres cubes et laisse déposer au fond du tube quelques gros cristaux incolores prismatiques ; l'examen microscopique montre des granulations jaunes de différents volumes, mais pas le moindre cristal. Le cas (45) donne avec la réaction A des amas arrondis de granulations, au milieu desquels se rencontre parfois une ébauche de cristallisation en houppe, une réaction B et une réaction perfectionnée complètement négatives. Le filtratum de A qui mesurait 17 centimètres cubes est réduit à 9 centimètres cubes et l'on obtient des cristaux fort semblables aux échantillons donnés par Cammidge en 1905 : houppes en 2 faisceaux perdues au milieu de granulations amorphes et solubles en une minute et demie ; le filtratum de B amené de 18 à 9 centimètres cubes donne les mêmes cristaux, mais leur solubilité est plus rapide, la méthode perfectionnée reste toujours négative (17 puis 15 cc.). Le cas (50) est négatif : le filtratum mesurant 18 centimètres cubes est concentré à 11 centimètres cubes ; le résultat reste négatif bien que des traces de plomb

aient été trouvées dans la liqueur. Par contre, une trop grande dilution peut gêner le résultat final : le cas (59) donne un résultat positif léger avec un filtratum de 13 centimètres cubes : les cristaux laissés dans leur liqueur que je porte à 22 centimètres cubes sont dissous par l'ébullition, mais ils ne réapparaissent pas après refroidissement, même après un repos de vingt-quatre heures.

Enfin la solubilité des cristaux dans l'acide sulfurique n'est plus, par elle seule, un moyen de diagnostic ; elle ne fait qu'apporter une aide pour la reconnaissance des cristaux positifs et des cristaux négatifs : « *Mouillés avec l'acide sulfurique à* 33 °/₀, *les cristaux positifs fondent et disparaissent en dix ou quinze secondes après que l'acide a commencé à les toucher.* »

La réaction perfectionnée réclame environ une heure, ce temps pouvant être plus ou moins long selon le plus ou moins de soins apportés au refroidissement des liquides. Il faut ensuite laisser reposer la liqueur toute la nuit. Quand bien même aucun cristal ne se soit séparé, la liqueur colorée en jaune reste un peu trouble et montre seulement à la surface une croûte brunâtre qui, ainsi que l'affirme Eloesser, serait formée de cristaux rhomboédriques d'acétate de phénylhydrazine. Dans les cas positifs, les cristaux forment un précipité jaunâtre floconneux ou rassemblé au fond du tube, plus ou moins abondant et plus ou moins foncé ; ce précipité peut avoir quelquefois une teinte orange ou feuille morte. Cependant chaque résultat doit être soumis à un examen microscopique, lors même qu'aucun dépôt

macroscopique ne serait reconnaissable : c'est ce qui arriva avec la réaction A du premier essai pratiqué sur les urines du cas (59), aucun dépôt n'était perceptible et cependant l'examen microscopique révéla une réaction positive, très légère en vérité.

Comparons maintenant les résultats obtenus par les deux méthodes : la méthode primitive et la méthode perfectionnée. Cette comparaison ne fut faite que par W. Krienitz qui constata une concordance suffisante entre la réaction combinée et les deux essais A et B. Les 45 échantillons que je soumis aux deux essais A et B furent également traités par la méthode combinée : j'ai alors pu remarquer que la concordance entre les deux méthodes n'était pas aussi grande que l'avait dit W. Krienitz. Des cas positifs obtenus par les essais A et B ne furent pas vérifiés par la réaction combinée (cas 1, 10, 26, 44) ; des cas négatifs avec les deux essais furent positifs avec la troisième méthode (cas 17, 25, 14), les autres essais étant négatifs par l'une et l'autre méthode. Bien plus, même discordance est parfois observée entre les deux essais A et B : avec le cas (41), l'essai A ne donne que des pelotons de granulations, l'essai B montre des cristaux de Cammidge typiques : doubles houppes d'aiguilles courtes semblables aux premières photographies publiées en 1905, solubles en quinze secondes dans l'acide sulfurique ; quant à la méthode combinée, elle reste négative. Même fait se produit pour le cas (51) ; A donne quelques cristaux larges masqués par des granulations, B donne des cristaux fins groupés en rosettes solubles en une minute et

mêlés à quelques formations mal cristallisées, et la méthode combinée se montre aussi négative.

Nous ne sommes peut-être pas là en présence des cristaux de Cammidhe véritables, mais alors combien la distinction des différentes formes cristallines devient ardue et incertaine.

Forme des cristaux. Leur solubilité. — La forme des cristaux observés au cours de différentes réactions est des plus variables. Les cristaux, suivant la description de Cammidge, sont « *larges, jaune clair, flexibles comme des cheveux, groupés en gerbes* ».

Cette description est bien peu précise : les cristaux sont fins, mais sont-ils ramifiés ou au contraire rectilignes? Les photographies données en 1905 nous les montrent de deux sortes :

Les uns en double houppe d'aiguilles ramifiées et peu flexibles, obtenus dans les cas de pancréatite ;

Les autres beaucoup plus larges, groupés aussi en rosettes dont les branches sont beaucoup moins nombreuses, fournies par les affections malignes du pancréas.

Dans la réaction combinée, les cristaux ne sont plus que d'une seule sorte : ils ressemblent à la première des formes décrites ci-dessus, avec cette différence que leurs aiguilles sont plus flexueuses ; la photographie en est donnée dans le *British Medical Journal* du 19 mai 1906 et dans le *Journal Médical d'Édimbourg* de février 1907. Mais cette forme est-elle immuable ? Les aiguilles des cristaux photographiés par Krienitz sont bien moins flexueuses ; cet auteur admet des formes transitoires entre les cristaux typiques et les nombreux

cristaux qui n'ont absolument aucune analogie avec les vrais cristaux : « *il se trouve ainsi, dit-il, des formes qui au lieu de filaments montrent de raides aiguilles cristallines : les unes ont des rayons formés de petites branches, les autres ne montrent, en général, aucun groupement mais seulement un amas irrégulier d'aiguilles ou de filaments qui se trouvent pêle-mêle.* » Il remarque en outre que dans certains cas de pancréatite chronique (reconnus à l'autopsie) il se présente des cristaux différents de la forme typique.

Cammidge lui-même, en 1905, décrit plusieurs sortes de cristaux. Dans la majorité des cas, ce sont des cristaux jaunes, plus petits que la glucosazone et généralement arrangés en rosettes ; dans quelques cas on a des cristaux minces ressemblant un peu à la lactosazone ou à la pentosazone ; enfin d'autres cas fournissent des cristaux moins délicats qui se rapprochent comme disposition de la glucosazone et même de la maltosazone.

Parmi les différents cristaux que j'ai obtenus au cours de mes essais, je ne parlerai pas de ceux fournis par les réactions A et B : les variations de leurs formes sont trop nombreuses pour en rendre le classement possible (cristaux plumeux, houppes de cristaux en branches de genêt, rosettes de cristaux larges plus ou moins touffues, cristaux en cocardes, en oursins en forme de fruits de châtaigniers, etc.). La réaction combinée, ayant été désormais la seule adoptée par l'auteur et ayant de plus l'avantage d'éliminer de nombreuses causes d'erreur, ainsi que je l'ai précédemment démontré, sera seule examinée.

Pratiquée 80 fois, elle donne 26 fois des cristaux et 10 fois des résultats positifs.

A côté des cristaux typiques de Cammidge obtenus 9 fois dans 6 cas différents, il faut noter une forme spéciale rencontrée dans l'urine du cas (49) et constituée par de petites étoiles à branches relativement peu nombreuses formées par des cristaux pointus, à double arête nette et rapidement solubles dans l'acide sulfurique (15 à 20 secondes) : un essai pratiqué le même jour et en même temps sur les urines du cas (35), par conséquent dans les mêmes conditions, donna des cristaux typiques. Ces cristaux solubles à froid dans l'acétone étendu de son volume d'eau (caractère propre à la lactosazone et à la maltosazone) subissent une nouvelle cristallisation dans l'acétone et donnent ainsi des rosettes de larges lames en épées solubles rapidement dans l'acide sulfurique, mais en trop petit nombre pour pouvoir permettre l'étude des autres caractères de la maltosazone. Ce cas se rapportant à une forme mentionnée par Cammidge est cependant rangé dans les cas positifs. Peut-être faut-il ajouter aux cas positifs d'autres cas où des amas arrondis de granulations présentent une ébauche de cristallisation (cas 15, 21, 46, 59)? Ces cas ne sont pas comptés dans les résultats positifs.

Les autres essais donnèrent :

Des formes plumeuses ; la solution se fit lentement en cinq minutes (cas 3 et 40) ;

Des formes en oursins (rosettes à centre opaque) ; solution lente (cas 9) ;

Fig. 1 : Cristaux typiques.
(*Obj. 7 : oc. 1*).

Fig. 2 : Différentes formes de cristaux rencontrés dans les divers essais (*Obj. 7 : oc. 1.*).

1. Etoiles de lames relativement larges. — 2. Formes plumeuses. — 3. Formes en coques de châtaignes. — 4. Formes en capitules ou en chrysanthèmes. — 5. Cristaux en rosette, rencontrés dans les réactions de contrôle. — 6. Cristaux en cocardes, rencontrés dans les réactions de contrôle. — 7. Formes en épis de graminées, rencontrées dans les réactions de contrôle. — 8. Formes en branche de genêt (glucosazone). — 9. Granulations avec ébauche de cristallisation.

Des rosettes de lames claires à peine jaunes, dendritiques, solubles en trois minutes (cas 11 et 48);

Des rosettes et des faisceaux de lames jaunes assez larges, solubles en deux minutes dans le cas (23), en une minute dans le cas (25) et présentant quelque analogie avec la glucosazone;

Des cristaux en coques de châtaigne solubles en quatre à cinq minutes (cas 44);

De longues aiguilles groupées en rosettes et en branches de genêt, lentement solubles dans l'acide sulfurique (10 à 15 minutes), insolubles dans l'acétone et paraissant être de la glucosazone (cas 47);

Des faisceaux de cristaux en épées, solubles dans l'acide sulfurique en deux minutes, tout en laissant des pigments bruns (cas 58);

Des cristaux en forme de cheveux très flexueux, comparables à des écheveaux de fil emmêlés, solubles en quinze à vingt secondes.

Certaines formes peuvent se rapprocher énormément des cristaux typiques (cas 5) : un caractère d'un grand secours est alors, d'après Krienitz, la solubilité dans l'acide sulfurique. La difficulté qu'on peut avoir à distinguer les cas positifs des cas négatifs est aplanie, suivant lui, par le fait de la solubilité dans l'acide sulfurique à 33 °/₀. « *Si nous avons devant nous des cristaux typiques, ils disparaissent en quelques secondes ou bien en trois à cinq minutes ; s'il s'agit de cristaux non pancréatiques, ceux-ci ne se dissolvent pas dans le temps cité.* » Le temps de solution n'est ainsi plus le même que celui adopté par Cammidge dans sa description de 1906.

D'ailleurs, comme le dit Krienitz lui-même, on ne peut guère éviter un certain arbitraire dans l'appréciation exacte du temps de solution, surtout si la solution des cristaux n'a pas été bien nette. Bien plus, ainsi que le fait remarquer Lowatt Evans, le degré de solubilité doit inévitablement dépendre de la quantité de cristaux et de la quantité d'acide sulfurique ajoutée. Nicolas Roth prétend n'avoir pu observer aucune différence caractéristique dans la durée de la solution : « *Chacun des cristaux formés se dissolvait séparément en moins d'une minute, les aiguilles isolées se liquéfiaient ensemble en une masse informe, mais leur complète solution réclamait ordinairement plus de trois à quatre minutes.* ».

Je n'insisterai pas sur les différentes durées de solution des cristaux dans les différentes formes de pancréatite, une seule explication en est plausible, c'est que la solubilité varie avec l'état ou la grandeur des cristaux. Cammidge prétend que ce n'est pas le cas, que la solubilité doit dépendre directement de l'intensité des changements inflammatoires de la glande. Comme le lui ont objecté successivement Ham et Cleland, puis Haldane, un tel phénomène serait analogue à l'obtention des cristaux de phénylglucosazone de l'urine et alors il se trouverait que la solubilité différerait suivant que la glycosurie serait hépatique, cérébrale, pancréatique ou alimentaire.

Aussi Cammidge semble-t-il avoir renoncé lui-même aux renseignements diagnostiques que peut fournir la solubilité des cristaux. Dans la description de la méthode perfectionnée, il ne donne plus qu'une durée de

dix à quinze secondes à la solution de ses cristaux, sans parler de distinction possible entre la pancréatite chronique et la pancréatite aiguë.

J'ai moi-même observé les variations les plus grandes dans la solubilité des cristaux : la solution peut demander, comme l'avait déjà noté Haldane, de quelques secondes à quinze minutes ; sa durée dépend de la forme, de la nature des cristaux ainsi que de leur épaisseur.

Le cas (32) fournit avec la réaction A de petits cristaux en épée groupés en étoiles à branches ordinairement peu nombreuses, solubles en une minute, avec la réaction B des cristaux en branches de genêt groupés en houppes et rosettes solubles en deux minutes et demie ; le cas (38) donne avec la réaction A des cristaux en rosettes formées d'aiguilles assez larges, solubles en une minute, avec la réaction B des pinceaux ou houppes de cristaux en branches de genêt, solubles en moins d'une minute ; le cas (4) est un exemple du rapport qui existe entre la solubilité et l'épaisseur des concrétions cristallines, la réaction A présente des cristaux en branches de genêt groupés en houppes qui ne sont pas très fournies, ils sont solubles en moins d'une demi-minute, la réaction B offre les mêmes cristaux que A, mais les masses sont plus épaisses et la solution se fait en plus d'une minute.

Cette solubilité des cristaux ne peut guère servir à différencier les cristaux de plomb des autres cristaux ; théoriquement l'acide sulfurique au contact des composés de phénylhydrazine et de plomb devrait former un

précipité de sulfate de plomb, mais les quantités de plomb qui entrent dans la composition des cristaux sont tellement minimes, par suite de la petitesse de la molécule plomb vis-à-vis de la molécule phénylhydrazine qu'elles peuvent ne laisser qu'un résidu insignifiant : dans certains cas, il est vrai, il semble rester après l'action de l'acide un piqueté noirâtre qui serait comme le squelette des cristaux dissous, mais c'est là un phénomène inconstant. Les urines du cas (5) donnent, comme on l'a vu plus haut, un résultat négatif après élimination du plomb par le sulfate de soude et de nombreuses gerbes et pinceaux de grandes aiguilles droites solubles en deux minutes environ; celles du cas (28) qui ont donné avec la réaction des cristaux plumeux solubles en sept minutes, contenaient des cristaux plombiques: ces deux exemples montrent bien que la durée de la solution ne saurait être un caractère permettant de distinguer la nature des différentes formes cristallines.

Il est à remarquer que tous les cristaux typiques se dissolvent très rapidement, le plus souvent en moins d'une minute.

Nature du composé précipité. — Cette réaction n'est qu'une utilisation des propriétés chimiques de la phénylhydrazine, le chlorhydrate est employé de préférence à la phénylhydrazine pure à cause de sa meilleure conservation. La phénylhydrazine est une base liquide, une hydrazine primaire obtenue en réduisant le chlorure de diazobenzène par l'étain et l'acide chlorhydrique, ce

qui donne le chlorhydrate de phénylhydrazine, d'où il est facile de mettre la base en liberté par la potasse.

Elle peut former, ainsi que nous l'avons vu plus haut, des composés organo-métalliques avec le plomb et le mercure, mais l'une de ses principales propriétés, commune d'ailleurs à toutes les hydrazines, réside dans l'action sur les aldéhydes et les acétones : elle réagit sur les aldéhydes et les acétones avec élimination d'eau pour donner des *hydrazones*, corps incolores, cristallisables et en général solubles dans l'eau. Cette réaction s'effectue en chauffant l'aldéhyde ou l'acétone avec la phénylhydrazine soit en liqueur alcoolique, soit en liqueur acétique. Les aldéhydes diatomiques et les dicétones fournissent de même avec deux molécules de phénylhydrazine et élimination de deux molécules d'eau les *dihydrazones* ou *osazones*, peu solubles. Cette propriété nous donne déjà une idée générale de ce que peut être la nature de la substance précipitable dans notre réaction : ce ne peut être qu'un corps à fonction aldéhyde ou acétone.

L'acide glycuronique qui est un acide aldéhyde à fonction complexe donnerait, grâce à sa fonction aldéhyde, un composé cristallin avec la phénylhydrazine ; or les composés glycuroniques ont été éliminés lors de la défécation au moyen du sous-acétate de plomb, ce corps ne saurait donc être celui qui donne les formes cristallines décrites par Cammidge.

Ce même acide glycuronique forme également des composés cristallins avec les sucres (dextrose, lévulose, lactose, maltose, isomaltose, pentose), avec l'acétone,

l'acide acéto-acétique, l'acide urique, l'acide oxalique : or il ne passe pas dans le filtratum, donc il ne peut entrer en jeu dans le résultat de la réaction. Il est certain que cet acide contribuait à augmenter les chances d'erreur dans les réactions A et B, c'est ce qui fait de la réaction combinée une réaction totalement différente.

Grâce à leur fonction aldéhyde ou acétone, les sucres de la seconde famille, c'est-à-dire les aldoses et les cétoses, pourront également donner des combinaisons avec la phénylhydrazine, des osazones, lesquelles sont jaunes, insolubles dans l'eau et cristallisent facilement dans les liqueurs étendues. Les principaux caractères de ces osazones sont, ainsi que l'expose Cammidge : la quantité d'osazone formée, l'aspect microscopique des cristaux, la solubilité dans les réactifs, le point de fusion des cristaux et le pourcentage constant du nitrogène.

1° La quantité d'osazone formée varie avec les différents sucres : la glucosazone et la lévulosazone se précipitent en quantités abondantes et se séparent de la solution chaude très rapidement, la première avec une soudaineté caractéristique (c'est ce qui eut lieu dans l'essai du cas 47), tandis que la maltosazone et la lactosazone n'apparaissent jamais avant le refroidissement de la liqueur. Toutefois quand la solution de glucose et de lévulose est inférieure à 1/1500, la précipitation de leur osazone ne se fait plus que par refroidissement et la réaction est encore sensible pour une dilution de 1/20.000, soit de 5 centigrammes par litre. Ce caractère ne saurait donc être utilisé pour identifier le composé qui donne les cristaux de Cammidge ;

2° L'aspect microscopique des cristaux d'osazone permet de les grouper en trois classes (Denigès):

Des osazones à formes *aiguillées* en pinceaux ou branches de genêt, se formant dans l'eau bouillante et comprenant la glucosazone (grandes aiguilles jaunes groupées en gerbes et en rosettes) et la lévulosazone qui ressemble à la première, mais a moins de tendance à la forme en rosette.

Des osazones à formes *lamellaires* présentant soit comme la galoctosazone de grandes feuilles lamellées, groupées le plus souvent autour d'un centre opaque, soit de grandes lamelles presque rectangulaires, groupées également autour d'un centre comme le fait la maltosazone.

Des osazones à formes *globuleuses* qui comprennent la lactosazone en forme de rognons radiés, de châtaignes, de sphéroïdes radiés à centre opaque, entourés d'un chevelu flexueux, en capitules jaunes de chrysanthème, suivant la comparaison de Cammidge; l'isomaltosazone en masses d'aiguilles flexibles, agrégées, de couleur jaune d'or, le plus souvent arrangées en sphère; la raffinosazone qui a l'aspect de cellules jaunes isolées et arrondies ou réunies et polygonales avec un noyau sphéroïde à chevelu flexueux.

A cette description il faut ajouter la pentosazone décrite par Cammidge comme formée de cristaux soyeux, enchevêtrés, d'aiguilles courbes groupées généralement en rosettes.

Dans cette description, les cristaux de lactosazone et de pentosazone seraient ceux qui se rapprocheraient le

plus des formes typiques. Mais combien sont variables ces formes ! « La forme, l'état, l'arrangement des cristaux sont modifiés dans une certaine mesure par la façon dont a été conduit l'essai, par la température du refroidissement. » Tel est ce qu'écrit Cammidge. Combien en est difficile l'interprétation et combien les descriptions données sont différentes. Tandis que Cammidge présente les cristaux de maltosazone comme des cristaux courts, aigus ainsi que des épées et arrangés en petites rosettes, M. Denigès les montre comme des grandes lames presque rectangulaires, groupées autour d'un centre.

Le caractère microscopique des osazones est donc encore chose bien incertaine.

3° La solubilité dans les réactifs varie aussi avec les osazones. La pentosazone est promptement soluble dans l'eau à 60°, la glucosazone y est presque insoluble, la lactosazone est soluble dans 80 à 90 parties d'eau bouillante, la maltosazone se dissout dans 70 à 75 et l'isomaltose dans 4 parties.

Cammidge a étudié la solubilité dans l'acide sulfurique dilué et a trouvé que la lévulosazone et la dextrosazone passaient lentement au brun et se dissolvaient en plusieurs minutes, tandis que les autres osazones avaient des dissolutions plus rapides.

Des observations faites sur des solutions différemment concentrées confirmèrent les remarques de Cammidge : la solubilité de la lévulosazone et de la glucosazone est lente, cinq minutes environ et plus ; la solution de la lactosazone se fait beaucoup plus rapidement en qua-

rante-cinq à soixante secondes. (Notons en passant que la glucosazone donna en solution au 1 1000 des formes plumeuses analogues aux formes de cristaux plombiques parfois observées.)

En étudiant les cristaux de Cammidge observés dans l'essai pratique sur les urines du cas (50), je les ai trouvés solubles en quinze secondes dans l'acide sulfurique au tiers, beaucoup plus lentement solubles dans l'acide azotique concentré, solubles dans l'alcool à 90°, dans la potasse (seulement à chaud), insolubles dans l'éther. Ces caractères sont partagés par de nombreuses osazones et ne peuvent à eux seuls servir à fixer la nature du composé précipité en la réaction de Cammidge.

4° Le point de fusion est un caractère important mais difficile à préciser, car la présence d'une quantité même minime (1 100) de matières étrangères suffit à faire varier la température du point de fusion de plusieurs degrés, généralement en l'abaissant. Il faut avoir, de ce fait, une quantité de substance assez grande et pour la purification et pour la détermination du point de fusion, ce que je n'ai jamais pu obtenir (les résultats positifs variant d'un jour à l'autre). Le point de fusion donné par Cammidge, après filtration, lavage, extraction par ébullition dans 50 % d'alcool et recristallisation est de 168° à 170° ; Eichler, après avoir opéré sur des osazones fournies par des urines de chiens chez lesquels il avait provoqué des pancréatites artificielles, trouve un point de fusion plus élevé : 182°. Haldane, après avoir préparé du glycérose par ébullition de l'acide azotique avec la glycérine et neutralisation de l'excès d'acide avec de

l'urée, donne le point de fusion de la glycérosazone 153°, bien inférieur à celui trouvé par Cammidge.

Si nous comparons ces points de fusion à ceux donnés par Cammidge lui-même, nous voyons que la substance précipitable ne se rapproche d'aucune osazone connue, la glucosazone qui est commune au glucose et au lévulose fond à 204°-205° (230° d'après les auteurs français), à 173°-194° si elle est impure (glucosazone extraite des urines) ; la lactosazone à 200° (213°-215° en France) ; la maltosazone à 206°-207°, l'isomaltose à 150°-153° ; la pentosazone pure à 160° et impure (extraite de l'urine) à 151°-156°. Le point de fusion des composés cristallisés d'acide glycuronique ne se rapproche pas plus du point de fusion donné par Cammidge : il est de 114° à 115°. Pas plus que les précédents, ce caractère ne peut nous servir à la détermination de la nature de cette substance précipitable dans la réaction chimique.

5° L'analyse élémentaire, le pourcentage constant du nitrogène Az, la détermination du poids moléculaire pourraient seuls nous renseigner, en permettant d'établir la formule brute de cette substance précipitable. Mais il faudrait disposer de grandes quantités, de 20 à 40 centigrammes au moins pour une seule combustion, ce que, pas plus que moi, les autres expérimentateurs n'ont pu obtenir, puisque ce caractère n'a jamais été étudié.

En résumé, aucun des caractères des osazones ne permet d'affirmer la nature du composé précipité. Nous en sommes réduits à de simples hypothèses. C'est un sucre, ainsi que Cammidge l'admet maintenant et le dit dans

son mémoire de 1905, en donnant la raison qui lui fait préférer l'ébullition au bain de sable : « *Au bain-marie, une heure même ne suffit pas pour obtenir un dépôt suffisant avec le maltose, le lactose, les pentoses ; une heure et demie et même deux heures sont nécessaires. Ceux donc qui préfèrent employer la méthode du bain-marie et limiter le temps de son application à quinze ou vingt minutes peuvent s'attendre à démontrer seulement la présence du dextrose ou des sucres les plus promptement précipitables et peut-être aussi de quelques composés d'acide glycuronique qui peuvent être présents dans l'urine.* » Mais quelle est la nature de ce sucre ?

Discussion des bases de la réaction. — La recherche de la présence de la glycérine avait été, bien que Cammidge s'en soit par la suite défendu, la base même de la réaction. Ainsi s'expliquent les précautions dont il faut entourer l'ébullition des urines avec l'acide chlorhydrique. L'oxydation ménagée de la glycérine, qui est un alcool biprimaire et secondaire, donne divers produits doués d'un pouvoir réducteur énergique, parmi lesquels le plus important est le glycérose ou mélange d'aldéhyde glycérique et d'acétone glycérique qu'on n'a pu séparer (Béhal). Si l'oxydation est poussée plus loin, on obtient les deux acétones suivantes : l'une qui est à la fois aldéhyde et alcool primaire, l'autre qui est dialdéhyde. Avec une oxydation encore un peu plus grande, se produit l'acide glycérique, ensuite l'acide tartronique et finalement l'acide mésoxalique : voilà ce qui peut arriver si l'ébullition a été trop prolongée.

Toutefois l'addition d'acide chlorhydrique ne saurait produire cette oxydation : cet acide ne peut être un oxydant, il hydrolyse, c'est-à-dire permet de fixer l'eau sur des corps organiques ; avec la glycérine, il donne non des produits d'oxydation, mais des produits de substitution ; avec les sucres, des éthers plus complexes d'un ose (hexoses ou pentoses à fonctions aldéhydiques ou cétoniques) ou des produits de dédoublement d'un sucre hydrolysable, d'un hydrate de carbone ou d'un glucoside ? Une précision rigoureuse est bien difficile à apporter sur ce point.

Les principaux sucres rencontrés dans les urines sont :

Le glucose ;

Le lévulose qu'on a trouvé associé au dextrose dans le diabète et seul dans la dépression mentale, la mélancolie et l'insomnie (très rarement d'ailleurs) ;

Le lactose qui existe dans les urines de certains enfants atteints de gastro-entérite, des nouvelles accouchées, des nourrices et de certains bronchitiques ;

Le maltose qui, découvert dans quelques cas de maladies du pancréas, reste un symptôme inconstant ;

L'isomaltose qui se trouve en petite quantité dans l'urine normale et dont on n'a pu déterminer le rapport avec quelque trouble métabolique ;

Les pentoses qui comprennent deux variétés : les pentoses dextrogyres observés dans la pentosurie alimentaire, les pentoses inactifs trouvés dans la pentosurie chronique, dans quelques cas d'affections pancréatiques, dans des diabètes graves, dans les urines des chiens qui ont subi l'extirpation du pancréas.

Est-ce bien un pentose? Le pancréas est riche en pentose: Grund en a trouvé 0 gr. 393 dans 88 grammes de tissu pancréatique, Salkowski en 1895 extrait du pancréas de bœuf un pentose à l'aide d'un procédé qui ressemble étroitement à la méthode enseignée par Cammidge: il précipite les corps albuminoïdes contenant des pentoses à l'aide de l'alcool, les purifie de la tyrosine, les sépare par ébullition avec l'acide chlorhydrique et obtient une pentosazone après ébullition avec de la phénylhydrazine et de l'acide acétique. Cette pentosazone fond à 159°-160°, sa forme est identique à celle des cristaux obtenus dans les pentosuries. Pour Neuberg, ce pentose est un xylose différant du pentose urinaire qui est une arabinose. Elœsser, au moyen du procédé de Salkowski, obtint avec le pancréas humain un pentose dont l'osazone présente une forme cristalline assez analogue aux cristaux de Cammidge.

J'ai recherché plusieurs fois sur des urines qui m'avaient donné des résultats positifs les pentoses au moyen de la réaction de Tollens qui doit donner une coloration rouge, passant dans l'alcool amylique, quand on chauffe avec précaution 5 centimètres cubes d'urine contenant des pentoses avec 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique pur et une trace de phloroglucine (cette coloration est due à la présence du furfurol qui se colore en rouge avec la phloroglucine). Je n'ai jamais obtenu la moindre coloration; Eloesser n'avait pas été plus heureux que moi.

L'aspect microscopique des cristaux de pentosazone se rapproche de celui des cristaux de Cammidge, tou-

tefois leur point de fusion diffère, leur réaction colorée n'est d'aucun secours.

Est-ce un sucre dérivé des différents hydrates de carbone décrits dans les urines? Dérive-t-il de la similidextrine trouvée par Richardt chez les diabétiques? d'un corps lévogyre non fermentescible signalé par Léo? d'un glucosamide trouvé par Salkowski et Blumenthal dans les urines d'un pneumonique et donnant un osazone fondant à 190°? d'un glycogène de Leube? d'une gomme animale signalée pour la première fois par Landwehr?

Les pentoses se produisent en hydrolysant certaines gommes naturelles ; des hexoses (aldohexoses ou atohexoses) peuvent être obtenus par dédoublement des polysaccharides, c'est-à-dire des hydrates de carbone. On pouvait alors se demander si l'hydrolyse de la gomme animale décrite par Landwehr ne pouvait donner un pentose qui avec la phénylhydrazine aurait produit une osazone cristallisée analogue aux cristaux typiques de Cammidge.

Cette gomme animale avait été extraite de l'urine en y déterminant la formation d'un précipité d'hydrate cuivrique qui entraînait la gomme, on la séparait ensuite par dissolution puis précipitation par l'alcool absolu.

J'ai fait cette précipitation dans les urines du cas (59, qui plusieurs fois m'avait donné des résultats positifs : à 40 centimètres cubes d'urine j'ai ajouté 10 centimètres cubes d'une solution au 1/10 de chlorure cuivrique, puis quatre à cinq gouttes d'ammoniaque, afin de déterminer la précipitation d'hydrate. J'ai filtré, puis lavé ce précipité qui retenait la gomme ; d'autre part,

j'ai recueilli la liqueur qui passait bleue par suite de la présence d'un excès de chlorure. Le précipité a été ensuite redissous dans l'acide chlorhydrique, puis traité ainsi que la liqueur recueillie par l'hydrogène sulfuré afin de séparer le cuivre.

J'avais ainsi deux liqueurs :

L'une contenant en dissolution la gomme et les autres substances arrêtées par l'hydrate de cuivre ;

L'autre renfermant les autres substances que l'hydrate de cuivre n'avait pas retenues.

Sur chacune de ces solutions, j'ai pratiqué la réaction de Cammidge en débarrassant le plomb à l'aide de l'hydrogène sulfuré. La liqueur qui tenait la gomme en dissolution, me donna un résultat négatif ; l'autre, des amas de granulations jaunes où s'ébauchait une cristallisation en rosette. Une réaction témoin faite sur l'urine même m'avait donné des cristaux typiques, mais rares.

Bien que cette expérience, répétée une seconde fois, n'ait pas été nettement positive, on peut conclure que la substance génératrice des cristaux de Cammidge n'est pas une gomme animale, ces cas douteux pouvant, à mon avis, être considérés comme positifs, puisque trois essais pratiqués auparavant avaient été nettement positifs.

Cristaux obtenus dans les urines normales. — Il reste à savoir si les cristaux de Cammidge ne se retrouvent pas dans toutes les urines. En même temps que les essais de Cammidge, j'ai pratiqué 73 fois des réactions de contrôle. Les premières réactions de contrôle pratiquées en même temps que les trois réactions

A, B et réaction combinée furent faites avec 10 centimètres cubes d'urine, 0 gr. 75 de chlorhydrate de phénylhydrazine et 2 grammes d'acétate de soude ; dans d'autres réactions exécutées en même temps que la réaction combinée seule, j'ai employé 20 centimètres cubes d'urine, 0 gr. 80 de chlorhydrate de phénylhydrazine, 2 grammes d'acétate de soude et 1 centimètre cube d'acide acétique à 50 %.

Les 43 premières ont donné 17 fois des cristaux de formes diverses (souvent peu différentes des formes obtenues avec les réactions de Cammidge) et 26 fois de simples granulations brunes. Dans les 30 réactions pratiquées sur 20 centimètres cubes d'urine, 26 fois les cristaux se sont produits.

Dans tous les cas, il se forme au fond du tube un dépôt de couleur sépia, plus ou moins abondant.

Ces cristaux peuvent être ramenés à plusieurs types :

Rosettes petites (2 mm. de diamètre environ), formées de cristaux courts et pointus, serrés, indistincts ;

Rosettes d'aiguilles plus fines, simulant des cocardes avec un centre opaque ;

Houppes d'aiguilles plus ou moins serrées, parmi lesquelles quelques-unes rappellent l'aspect des épis de graminées ;

Quelques formes sphéroïdes et quelques formes ressemblant à de la phénylglucosazone.

La première forme est de beaucoup la plus fréquente : elle est presque constante dans les réactions pratiquées sur 20 centimètres cubes d'urine. La solubilité des cristaux dans l'acide sulfurique demande environ 2 mi-

nutes, ils sont insolubles dans l'acide acétique, peu solubles dans l'alcool à 90°, mais, par contre, très rapidement solubles dans l'acide azotique concentré. Il semble bien que ce soit cette forme que Wilcox obtient quand il traite par un essai semblable 20 centimètres cubes d'urine normale, bouillie ou non avec 1/10 d'acide chlorydrique : ces cristaux ne sont, d'après lui, ni des cristaux d'urée, de créatinine ou de pigment biliaires, ni des cristaux provenant de l'hydratation de l'acide urique ou hippurique. Ce sont des combinaisons de l'acide glycuronique et de la phénylhydrazine.

L'acide glycuronique existe en petite quantité dans l'urine de l'homme en bonne santé, mais en plus grande quantité quand il y a surproduction de phénol, d'indol et de produits similaires de putréfaction, ainsi qu'après l'administration de certains médicaments (chloroforme camphre, chloral, acide salicylique, terpine, menthol), ainsi que dans la fièvre, la dyspnée et les diabètes graves. Il n'est pas à l'état libre dans l'urine, mais en combinaison avec différentes bases, avec des alcools gras et surtout avec des alcools aromatiques. Ces combinaisons sont détruites par les acides dilués, ce qui explique pourquoi les cristaux furent obtenus d'une façon bien plus constante dans les réactions exécutées en présence de l'acide acétique.

Les cristaux fournis par l'acide glycuronique ne ressemblent nullement aux cristaux de Cammidge : ils sont habituellement plus foncés, de taille plus petite et de disposition plus irrégulière ; un chauffage prolongé les détruit et le refroidissement les précipite en masse

brune amorphe. Dans deux cas (cas 1 et 48) j'ai même constaté leur coexistence en même temps que des cristaux typiques que je retrouvais, par ailleurs, après la réaction de Cammidge.

En résumé, cette étude critique peut nous amener aux conclusions suivantes :

1° Les essais A et B n'ont qu'une valeur très relative, étant données les multiples causes d'erreur qui viennent troubler les résultats et la discordance qui existe entre les résultats de ces deux essais et de la méthode perfectionnée.

2° Les cristaux de Cammidge sont bien des entités chimiques :

Ils sont sans doute constitués par l'osazone d'un sucre, dont il est bien difficile de déterminer exactement la nature ;

Ils n'existent pas dans toutes les urines, puisque 10 essais seulement furent positifs sur 80 pratiqués ;

Leur production est inconstante et leur forme est variable en des limites difficiles à préciser.

3° La réaction perfectionnée doit seule être pratiquée et gagnerait peut-être à être simplifiée : le refroidissement ne s'explique plus, maintenant qu'on élimine le plomb par l'hydrogène sulfuré.

II

CRITIQUE CLINIQUE

Lorsque Cammidge publia sa méthode perfectionnée, il mit à profit, dit-il, l'action de l'acétate tribasique de

plomb sur l'acide glycuronique et les sucres de façon à supprimer la nécessité d'un essai comparatif et à rendre ainsi l'interprétation des résultats indépendante de l'expérience de l'observateur : « *The interpretation of the results of the reaction was thus rendered independent of the experience of the observer.* » Cette réaction étant ainsi mise à la portée de toutes les mains et l'auteur ne pouvant, comme il l'écrit au Dr Grüner qui n'avait pu obtenir de résultat positif avec la méthode primitive dans un cas de cancer du pancréas (lettre du 27 juin 1904), se rendre responsable des expériences qu'il n'a pas conduites personnellement ni donner des explications sur des résultats obtenus dans des conditions qu'il ignore, cette réaction fera seule l'objet de notre examen critique.

Aux résultats inéluctables que Cammidge publiait en 1904, puis en 1905 au sujet de la valeur diagnostique de la méthode primitive, *Grüner* opposait une statistique de 13 cas parmi lesquels 2 cas de cancer du pancréas donnaient des résultats négatifs, 1 cas de bronchite chronique avec dilatation cardiaque donnait un résultat positif ; *Hancock* opposait 1 cas de cancer du pancréas avec résultat négatif ; *Taylor*, une statistique de 110 examens d'urines dont 9 furent positifs parmi lesquels bon nombre sont des cas douteux de pancréatite ; *Lowatt Evans* opposait un cas de nécrose pancréatique avec formation de kyste et résultat par 3 fois négatif ; *Haldane*, 3 cas de jeunes gens en bonne santé où la réaction avait été positive ; *Musser, Dutton et Fife*, 2 cas de réactions négatives dans des pancréatites non dou-

teuses, un cas de résultats très différents entre eux dans une pancréatite chronique, deux réactions positives de cancer du pancréas chez deux adultes en bonne santé, deux réactions de pancréatite chronique chez un adulte également en bonne santé ; *Eichler* apportait à l'appui de la réaction primitive les résultats positifs obtenus chez les trois chiens auxquels il avait provoqué des pancréatites artificielles ; *Eloesser* parmi ses 16 cas avait obtenu des résultats positifs dans 4 cas de pancréatite chronique mais aussi dans 2 cas de cancer de l'estomac, dans 1 cas de cancer du pancréas et dans 1 cas de cancer de la vésicule biliaire ; *Krienitz* trouvait dans 10 cas les résultats de la réaction d'accord avec les lésions pancréatiques démontrées par l'opération et dans 6 cas avait une réaction positive avec d'autres maladies que les maladies du pancréas.

J'ai montré combien l'interprétation des résultats des deux essais A et B était difficile, ce m'est une nouvelle raison pour ne pas discuter les différentes statistiques établies par les auteurs qui ont employé ces méthodes.

En même temps qu'il enseigne le mode opératoire de la réaction perfectionnée, Cammidge donne les résultats de 100 échantillons d'urines qui proviennent de 94 personnes.Dans 29 échantillons le dépôt était plus ou moins abondant, il n'y avait aucun dépôt dans les 71 autres. Ces 100 échantillons sont divisés en 7 groupes qui correspondent au diagnostic clinique et à l'état de la glande constaté lors de l'opération. Le premier groupe comprend 9 cas où un calcul fut trouvé

dans la portion pancréatique du canal cholédoque et où le pancréas se montrait lésé à première vue; dans le second groupe sont rangés 19 cas également positifs, on ne trouve pas de calcul lors de l'opération, mais il y avait une hypertrophie et une certaine dureté de la tête du pancréas et de plus, dans 2 cas, on avait retrouvé des calculs biliaires dans les selles avant l'examen de l'urine ; le troisième groupe offre 4 cas de cancer du pancréas, parmi lesquels l'un fut positif (la méthode originelle A donna de fins cristaux solubles en dix à vingt secondes et de nombreux cristaux courts et larges, solubles en cinq à six minutes) et les 3 autres négatifs. Neuf cas dans lesquels un calcul fut trouvé lors de l'opération dans la vésicule biliaire ou bien au-dessus de la portion pancréatique du canal cholédoque constituent le quatrième groupe ; le pancréas parut normal comme aspect et comme consistance. Dans le cinquième groupe, nous trouvons 30 cas négatifs, avec des maladies quelconques (cancer de l'estomac, du côlon, du rectum ou du foie, ulcères gastrique et duodénal, gastrite, côlite, appendicite, tuberculose intestinale, occlusion intestinale, cirrhose hépatique, abcès du foie, néphrite, rein flottant, tuberculose du rein, cystite et maladie bronzée d'Addison). Un sixième groupe comprend les résultats négatifs obtenus chez 22 individus sains ; le septième et dernier groupe montre 6 cas opérés par M. Mayo Robson, tous positifs avant l'opération et chez lesquels l'examen des urines faite une à deux semaines après la cholécystentérostomie pratiquée pour le soulagement d'une pancréatite donna des résultats négatifs.

Dans une autre note, Cammidge ajoute l'examen de 93 échantillons d'urines parmi lesquels 54 fois le résultat fut positif et l'opération confirma le diagnostic.

En 1907 (*J. Medic. d'Edimbourg*, fév. 1907) la statistique compte 400 échantillons d'urine, mais Cammidge n'en examine qu'une série de 200 qui comprend 75 cas positifs et 125 cas négatifs.

Les 75 cas positifs contiennent : 2 cas de pancréatite aiguë avec stéatonécrose, 65 cas opérés qui tous montraient un pancréas plus gros et plus dur qu'à l'état normal et parmi lesquels on a 21 cas de pancréatite associée avec l'obstruction du canal cholédoque par des calculs biliaires, 44 cas où l'on ne trouve aucune obstruction et enfin 4 cas de cancer du pancréas (12 autres cas ayant donné un résultat négatif). Les autres cas négatifs comprennent d'autres maladies sans aucun rapport avec les affections pancréatiques. Dans cette série, 4 cas positifs purent être examinés *post mortem*, l'examen histologique révéla pour chacun une pancréatite interstitielle du type lobulaire.

Ce sont les seuls détails que Cammidge donne au sujet de ses observations, toutefois il faut y joindre le fait qu'il signale :

« Le 14 décembre 1905, je fus demandé par le Dr C.-N. Cornish pour examiner l'urine d'une dame qui avait une tumeur abdominale. Je n'obtins aucune réaction et j'insinuai que la tumeur n'avait probablement nul rapport avec le pancréas. La malade fut opérée par M. Mayo Robson qui trouva une tumeur dans la première portion du duodénum.

« Un second examen d'urine fut fait le 18 janvier 1906 et cette fois donna une réaction pancréatique bien nette indiquant par conséquent que le pancréas était atteint. A la demande des ami de la malade, une seconde laparotomie fut faite : l'on trouva que la tumeur avait envahi le pancréas et le canal cholédoque. Au 2 mai, l'urine qui jusque-là n'avait pas présenté de sucre, contenait 5 gr. 25 °/₀ de glucose ; cette quantité augmenta graduellement et la malade mourut le 5 novembre 1906. »

Ainsi dans ce cas, conclut-il, une tumeur du duodénum ne donna de réaction positive qu'au jour où le pancréas fut touché. Bien que la malade eût du diabète par la suite, la réaction pancréatique ne fut pas due au dextrose car le précipité n'avait pas les caractères de la glucosarone, l'essai de contrôle ne donna en effet aucun dépôt cristallin.

Dans la *Chirurgie et la Pathologie du Pancréas* publiée avec Mayo Robson, Cammidge donne une statistique de 250 essais consécutifs parmi lesquels 50 cas normaux étaient négatifs, 2 cas de pancréatite aiguë étaient positifs et 65 cas de pancréatite chronique également positifs. D'un autre côté 16 cas de cancer du pancréas ne donnèrent que 4 résultats positifs ; 17 cas d'affections diverses présentèrent aussi 4 résultats positifs, mais dans ces 4 cas, le pancréas devait être atteint par le processus de la maladie primaire.

Tels sont les résultats obtenus par Cammidge : ils sont corroborés par les observations de Chalmers Watson qui en avril 1908 donne une première statistique.

Dans 12 cas, il a une réaction positive nette et ces 12 cas contiennent :

Un cas de pancréatite aiguë pour lequel M. Caird fit une cholécystentérostomie : sa réaction devint graduellement moins nette pour disparaître quand le malade fut guéri ;

Trois cas de pancréatites chroniques, l'une associée à un ulcère duodénal, l'autre ne donnant des résultats positifs que pendant les attaques aiguës (dans l'intervalle par 2 fois les résultats étaient négatifs) et la troisième accompagnée de glycosurie n'ayant été diagnostiquée qu'à l'ouverture du ventre ;

Un cas d'appendicite aiguë suppurée, terminée par la mort, où le pancréas montra l'apparence microscopique et macroscopique d'une pancréatite aiguë ;

Un cas de malaria avec ictère et sensibilité épigastrique qui, après guérison, présenta un résultat négatif ;

Un cas de pneumonie ;

Un cas de bronchite chronique chez un homme de 48 ans : 3 fois le résultat fut positif ;

Un cas de constipation avec glycosurie alimentaire ;

Un cas de lithiase cholédocienne, où la réaction fut d'abord négative, puis positive d'une façon de plus en plus nette : à l'autopsie le pancréas montra à l'œil nu et sous le microscope les lésions d'une récente inflammation ;

Un cas de grossesse au septième mois avec glycosurie.

Un cas de rétrécissement mitral où la réaction, négative, devint positive avec l'apparition de l'ictère, de la sensibilité épigastrique et de l'aggravation des symptô-

mes généraux : à l'autopsie on trouva un énorme catarrhe duodénal avec une masse muco-purulente dans l'ampoule de Vater et des lésions inflammatoires récentes du pancréas.

Dans 16 autres cas, la réaction positive fut légère : parmi ces cas, on rencontre :

Trois cas de pancréatite secondaire, l'une secondaire à un ulcère duodénal ;

Deux cas d'urémie, 2 cas de goitre exophtalmique dans l'un desquels le pancréas montra à l'examen microscopique une inflammation chronique interstitielle avec des zones d'infiltration de petites cellules ; 1 cas de côlite ; 1 cas de lithiase cholédocienne ; 1 cas de goutte aiguë ; 1 cas de tuberculose intestinale ; 1 cas de néphrite chronique, 1 cas d'hémorragie cérébrale chez un artério-scléreux ; 1 cas d'ulcère gastrique ; 1 cas d'affection maligne du pancréas.

Sur ces 28 cas positifs, nous avons 16 résultats positifs dans des affections ne lésant pas le pancréas : l'un des cas de goitre exophtalmique peut-il être compté parmi les cas accompagnés de lésions pancréatiques parce que l'état en fut passagèrement amélioré par administration d'émulsion pancréatique ? La pancréatite chronique peut-elle accompagner, comme l'affirme cet auteur, la constipation chronique ?

Au mois de novembre de la même année, le même auteur, dans une communication sur le diagnostic et le traitement de la pancréatite, rapporte une statistique de 500 cas, mais il n'en donne pas les détails ; il semble même, en joignant la présence d'une réaction positive

avec d'autres symptômes, considérer la pancréatite comme très fréquente, particulièrement au cours de l'ictère catarrhal, de l'arthrite goutteuse ou rhumatoïde (20 cas) et de l'alcoolisme chronique (4 cas). Dès lors le contrôle des rapports de la réaction pancréatique avec les lésions du pancréas semble bien des plus douteux.

Maass publie dans la *Medizin Klinik* les résultats de 32 réactions, 19 sont positives : 3 avec des cirrhoses hépatiques, 9 avec des cancers des viscères abdominaux, 7 avec des maladies quelconques (sauf le diabète). Parmi ces 19 réactions positives, 14 purent être contrôlées par un examen microscopique de la glande :

Neuf fois le pancréas était malade : dans 2 cas il y avait une pancréatite interstitielle atrophique ; dans 4 cas, une dégénérescence cancéreuse ; dans les 3 autres cas, une fois une atrophie graisseuse, une fois une atrophie par stase chez une cardiaque avec hémorragies dans la région de la queue du pancréas, une fois une atrophie par compression. Dans les 5 autres cas on ne trouva rien.

Les 13 réactions restantes sont négatives et comprennent 4 cas de cirrhose du foie, 4 cas de cancers des viscères abdominaux, 3 cas de diabète sucré et 3 cas d'autres maladies. Six des malades qui avaient présenté ces réactions négatives moururent et chez aucun l'examen microscopique du pancréas ne montra de lésion.

En même temps que ces réactions, l'auteur pratique des épreuves de contrôle en omettant de faire bouillir avec l'acide chlorhydrique et plusieurs fois il obtint, comme je l'ai moi-même observé, des cristaux impossibles à

différencier des cristaux de la réaction de Cammidge et qu'il pense être des cristaux de glucosazone.

Ainsi d'après cette statistique de Maas sur 19 réactions positives, 9 furent contrôlées par l'examen microscopique ; les 10 autres, dont certainement 5, ne correspondaient pas à la réaction.

Nicolas Roth dans le *Zeitschrift fur Klinische Medizin* donne également les résultats de 32 réactions. Ces résultats furent positifs :

Dans un cas de tumeur pancréatique avec stéatorrhée et azotorrhée, sans glycosurie.

Dans un cas de cancer pancréatique avec selles décolorées et azotorrhée ;

Dans 1 cas de pancréatite chronique avec 2,50 % de glucose et acétonurie ;

Dans 1 cas de calculs pancréatiques avec azotorrhée et stéatorrhée ;

Dans 2 cancers d'estomac qui montrèrent en même temps à l'autopsie une atrophie pancréatique ;

Dans 10 autres cas, 1 ictère grave, 1 ictère catarrhal, 2 diabètes sucrés, 1 leucémie myéloïde, 1 cancer du foie, 1 cholélithiase avec dilatation de la vésicule biliaire.

Dans les 16 autres cas (ictère catarrhal, diabète, pneumonie, pleurésie, insuffisance aortique, néphrite, etc.), la réaction fut négative.

Dans les tableaux publiés par Krienitz, nous trouvons que la méthode perfectionnée a été appliquée dans 21 cas : de ces 21 réactions, 11 sont positives dont 2 sont contrôlées affirmativement par l'opération (pancréatite chronique et légère hypertrophie du pancréas) ;

les 9 autres résultats comprennent: 1 cancer de l'œsophage (résultat positif par 2 fois), 1 cancer de la petite courbure de l'estomac voisin du cardia, 3 cas d'apepsie dont 1 apepsie nerveuse, 1 cas d'insuffisance motrice stomacale. Parmi les 10 cas négatifs, se trouvent 1 cas d'angiocholite, 1 hypertrophie hépatique avec ictère et ascite chroniques, 1 cancer œsophagien, 2 apepsies dont l'une accompagnée de diarrhée, 1 gastroptose et tuberculose, 1 sigmoïdite chronique, 1 hypopepsie nerveuse, 1 tumeur abdominale (lymphosarcome?); enfin 1 cas négatif montra lors de l'opération un calcul cholédocien et une tumeur pancréatique.

D'après cette statistique, sur 9 cas positifs, bien peu eurent trait à des affections pancréatiques (2 cas seulement).

Enfin E.-H. Goodman recherche systématiquement la réaction dans une série de 62 sujets atteints d'affections diverses et trouve 10 cas positifs. Dans ces 10 cas, le diagnostic est confirmé à l'opération pour 6 cas et des 4 autres l'un meurt avec tous les signes d'une pancréatite aiguë, l'autre montre à l'autopsie un cancer de l'estomac et du pancréas, le troisième présente une gastroptose mais avec des signes de pancréatite, le quatrième est un diabétique (seul résultat positif sur 4 diabétiques examinés). Cet auteur examine aussi des cas de pancréatite expérimentale: dans 2, il obtint des résultats positifs et dans 2 autres des résultats négatifs. A l'autopsie des 2 cas négatifs, il n'est trouvé que des lésions à peine appréciables, tandis que les 2 premiers sont des cas typiques de pencréatite hémorragique aiguë.

Sur 3 cas de cancer du pancréas primitif ou secondaire, 1 seul résultat est positif, proportion absolument identique à celle de Cammidge ; dans 10 cas de cirrhose du foie, tous les résultats sont négatifs, de même que dans 7 cas de lésions vésiculaires. Dans 2 cas de lithiase biliaire, les résultats sont 2 fois positifs.

Ainsi cette statistique semble plutôt favorable à la réaction pancréatique.

J'ai pratiqué la réaction perfectionnée sur 80 échantillons d'urine appartenant à 61 malades, et j'ai obtenu des résultats positifs dans 11 essais qui comprennent :

Un cas de pneumonie typique chez un garçon de 16 ans ;

Un cas de tabès ;

Un cas de rhumatisme articulaire aigu ;

Un cas de lithiase biliaire : une réaction négative fut obtenue le lendemain, et la malade quitta d'elle-même l'hôpital, non guérie ;

Un cas de cancer secondaire du foie avec ictère chronique, chez lequel une seconde réaction donna également un résultat négatif ;

Un cas de cirrhose atrophique de Laënnec (3 autres cas ayant été négatifs) ;

Une tumeur épigastrique : l'opération révéla un rétrécissement serré du pylore légèrement induré et épaissi : 2 fois des cristaux furent obtenus et ressemblaient à de la maltosazone ;

Un cas de cirrhose de Laënnec qui eut tout à coup des accidents délirants avec une poussée d'ictère très

foncé, et montra un jour des cristaux typiques, et le surlendemain des cristaux tout à fait différents ;

Un ulcère gastrique qui 3 fois présenta une réaction positive légère, mais nette.

Les autres cas furent tous négatifs. Je n'ai pas eu la chance d'observer de pancréatite aiguë ou chronique à symptômes bien nets, cette maladie étant sans doute plus rare en France et même en Allemagne qu'en Angleterre, ainsi qu'on peut en juger d'après les statistiques des auteurs.

Un seul cas de cancer du pancréas fut observé (cas 1) : c'était un manœuvre de 63 ans, ancien éthylique et absinthique, qui avait eu une hémiplégie gauche il y a trois mois et présentait un ictère intense par rétention avec amaigrissement depuis six mois, asthénie, anorexie légère sans dégoût électif : l'examen du chimisme stomacal montrait une anachlorydrie et une apepsie complètes ; l'examen du sang, une certaine anémie (3.300.000 globules rouges environ) ; l'analyse des fèces montrait une stéatorrhée (excrétion de 66 °/₀ de graisses ingérées, puis de 85 °/₀ lors d'un second repas), une utilisation complète des hydrates de carbone, et de nombreuses fibres musculaires striées, non digérées ; l'analyse des urines montrait une diminution de l'urée et de l'azote total, mais une augmentation de l'excrétion de l'acide urique et des chlorures, si bien que le rapport de l'acide urique à l'urée était de 108 °/₀ au lieu de 48. A l'autopsie, il fut trouvé, en même temps qu'une pleurésie gauche et que de l'ascite, une tumeur au niveau de la tête du pancréas englobant la portion

pancréatique du canal cholédoque, et la réduisant à un mince chenal de moins de 1 millimètre de diamètre, mais complètement perméable ; la vésicule biliaire était dilatée en ampoule. L'examen microscopique montra de petites cellules englobées dans de fortes travées de tissu fibreux, indiquant un cancer squirrheux avec une pancréatite chronique.

La réaction perfectionnée de Cammidge, pratiquée 7 fois, fut 7 fois négative et cependant les 2 essais A et B avaient été 2 fois positifs (cristaux solubles en 30 à 60 secondes au maximum, ce qui aurait indiqué une affection sans rapport avec le pancréas).

En résumant les cas publiés par les autres auteurs, on peut voir que sur 92 résultats positifs, 37 furent seulement prouvés être accompagnés de lésions du pancréas (12 cas de Chalmers Watson, 9 de Maass, 6 de Roth, 2 de Krienitz, 8 de Goodman), soit moins de la moitié. Ce fait vient confirmer les résultats que j'ai obtenus par l'examen des urines de 62 cas d'affections diverses, et la valeur clinique de la réaction pancréatique me paraît douteuse : elle n'a rien de pathognomonique.

Cammidge recommande de l'associer aux signes fournis par des symptômes et l'examen des fèces ; ainsi elle devient un simple signe de trouble apporté dans les affections pancréatiques, peut-être même un signe de valeur moindre que les autres, étant données son inconstance et son apparition dans des états bien différents.

OBSERVATIONS

Cas 1. — 1re analyse: A et B négatifs.

2e — A positif, B négatif (l'urine non traitée donne les mêmes cristaux qu'en A).

3e — A, B, C (réaction perfectionnée) négatifs.

4e — A et B positifs (cristaux typiques solubles en moins de 1 minute), C négatif.

5e — A; quelques cristaux en rosettes atypiques, solubles en 1/2 minute, B, C négatifs.

6e — U (réaction de contrôle sur l'urine) granulations amorphes, A, B, C négatifs.

7e — U — — — —

8e — U — — A granulations avec ébauche de cristallisation. B rares cristaux en rosette épaisse soluble en plus de deux minutes. C négatif.

9e — U granulations amorphes. A cristaux en rosettes de dimensions différentes, en gerbes, quelques gerbes greffées sur des rosettes solubles en une minute. B rares cristaux peu nets solubles en cinq minutes. C quelques rares cristaux en petites rosettes analogues à ceux de A, solubles en deux minutes.

Cas 2. — Tuberculose, hémoptysie.

A négatif, B quelques rares cristaux chevelus ressemblant à la lactosazone, solubles en deux minutes, C négatif.

Cas 3. — Tuberculose, 1er degré chez un paludique; accès de fièvre l'avant-veille.

U granulations amorphes, cristaux en châtaignes et en aigrettes. A cristaux en branches de genêt, à solubilité lente. B mêmes cristaux, même solubil. C mêmes cristaux, il restait du plomb dans la liqueur.

Cas 4. — Tuberculose. 1er degré.

U cristaux en chrysanthèmes, jaune clair, solubles en une demi-minute. A cristaux en branches de genêt groupés en houppes solubles en vingt secondes. B mêmes cristaux qu'en A mais en masses plus épaisses, solubles en plus d'une minute. C (17 cc.) cristaux en chrysant. solubl. en trois minutes.

Cas 5. — Tuberculose. 3e degré (phosphate dans l'urine). U cristaux en épis. A cristaux en rosette solubles

en deux minutes. B mêmes crist., même solub. C négatif.

(2e analyse) U granulations amorphes. A cristaux en capitules. B petits crist. en rosettes. C cristaux ressemblant aux crist. typiques mais moins nets (contiennent du plomb). C (sans élimination de plomb) grandes aiguilles jaune clair, nettes, groupées en gerbes et pinceaux solubles en deux minutes, la liqueur réduite à 5 cc. laisse déposer les mêmes crist. qu'en A.

Cas 6. — Tuberculose 3e degré : foie hypertrophié.

U. A, C négatifs, B crist. en châtaigne, solubles en moins d'une minute.

Cas 7. — Tuberculose, 3e degré.

U. A, B négatifs (13 cc.).

Cas 8. — Tuberculose 3e degré.

U. petits crist. en oursins, A, B, C négatifs.

Cas 9. — Tuberculose 3e degré.

U. A granulations, B quelques rosettes, C rares crist. en rosettes solub. en plus de cinq minutes laissent un dépôt noirâtre.

Cas 10. — Tuberculose 3e degré.

U. crist. en oursins, A et B rosettes touffues a solution lente, C pelotons de granulation à solution lente.

Cas 11. — Appendicite.

U. cristaux en oursins, C négatif.

Cas 12. — Scarlatine.

U. A, B, C granulations.

Cas 13. — Tuberculose 3e degré : négatif.

Cas 14. — Pneumonie.

U. A et B granul. C crist. typiq. sol. en deux minutes.

Cas 15. — Pneumonie bacillaire.

U. crist. plumeux et en épis. C granulation avec ébauche de cristallisation.

Cas 16. — Paralysie saturnine : négatif.

Cas 17. — Tabès.

U. A, B granul. C crist. typiq. (16 cc.).

Cas 18. — Alcoolisme, crise épileptiforme : négatif.

Cas 19. — Mal de Bright et artério-sclérose.

U. crist. en oursins. C négatif.

Cas 20. — Maladie de Hodgson : granulations.

Cas 21. — Artério-sclérose, anémie intense, œdème.

U. crist. irréguliers. C ébauche de cristallisation (albumine éliminée par la chaleur).

Cas 22. — Pleurésie grippale : négatif.

Cas 23. — Pleurésie avec fièvre.

U. nombreux crist. C rosettes de lames assez larges solubles en deux minutes.

Cas 24. — Rhumatisme articulaire aigu.

U. crist. en oursins. A ébauche de cristallisation, B rosettes touffues. C granulations.

Cas 25. — Rhumatisme articulaire aigu. Troisième attaque.

U. crist. de toutes formes, A et B crist. en cocardes, C cristaux typiques solub. en une minute (pas de plomb).

Cas 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32. — Rhum. art. aigu.

U. crist. plumeux en oursins, en épis, A et B rosettes, C granulations.

Cas 33. — Ictère catarrhal.

U. A, B, ébauche de cristallisation. C granul.

Cas 34. — Lithiase biliaire, ictère.

U. cristaux, C cristaux typiques sol. en quarante-cinq secondes. Deuxième examen négatif.

Cas 35. — Cancer secondaire du foie avec ictère.

U. crist. C crist. typiques sol. en vingt secondes, le lendemain examen négatif.

Cas 36. — Cirrhose hypertrophique alcooliq. : négatif.

Cas 37. — Cirrhose de Laënnec.

A et B crist. en branches de genêt. C crist. en étoiles solub. en quarante-cinq secondes.

Cas 38-39. — Cirrhose de Laënnec.

A et B crist. en oursins. C négatif.

Cas 40. — Cirrhose de Laënnec.

U et C négatif (même avec trace de plomb dans la liqueur).

Cas 41. — Sciatique.

U crist. A et C négatif. B crist. typiq. sol. en quinze secondes.

Cas 42. — (Sciatique) **43** (Névralgie crurale).

U crist. C négatif.

Cas 44. — Congestion pulmonaire et rétrécissement mitral. Albumine.

A et B formes plumeuses. C formes châtaignes solubles en quatre à cinq minutes.

Cas 45. — Mal de Pott.

A et B granul. liqueur réduite, cristaux. C négatif dans les deux cas.

Cas 46. — Anémie pernicieuse. Troubles digestifs.

U crist. C ébauche de cristallisation.

Cas 47. — Méningite tuberculeuse, coma.

U crist. C crist. de glucosazone sol. en quinze minutes.

Cas 48. — Anémie pernicieuse, sans ictère.

U et C crist. typiq. solub. en deux minutes. A et B ébauche de crist. Deuxième examen : négatif.

Cas 49. — Tumeur pylorique avec rétrécissement.

U. crist. C petites aiguilles en étoiles, rapid. solub. Deuxième examen, même résultat.

Cas 50. — Pleurésie.

U, A, B crist. en roset. épaisses. C négatif.

Cas 51. — Purpura, alternant avec synovite.

U, A crist. B crist. typiq. sol. en une minute. C négatif.

Cas 52. — Tumeur stomacale. **53-54.** Cancer de l'estomac.

U, A, B rosettes. C négatif.

Cas 55. — Embarras gastrique fébrile.

U, A rosettes. B branches de genêt. C négatif.

Cas 56. — Gastronévrose : négatif.

Cas 57. — Gastrite alcoolique : négatif.

Cas 58. — Cirrhose atrophique avec ictère et délire (angiocholite).

U, crist. C crist. typiq. sol. en quinze secondes ; le lendemain, formes plumeuses ; le surlendemain crist. en épées groupées en rosettes ou bouquets donnant des formes plumeuses par cristal. dans l'alcool.

Cas 59. — Ulcère gastrique et constipation.

U crist. A, B, C crist. typiq. sol. en quinze secondes, 2e 3e et 4e examens : U crist. C positif.

Cas 60. — Diabète pancréatique.

U crist. C négatif (après fermentation).

Cas 61. — Diabète gras.

C crist. en écheveaux solub. en vingt secondes (après fermentation).

CONCLUSIONS

I. — La réaction de Cammidge, dite « réaction pancréatique », ne saurait être un signe pathognomonique des affections du pancréas.

II. — La méthode primitivement donnée par l'auteur, avec ses deux essais A et B, n'a qu'une valeur très relative, à cause des multiples causes d'erreur qui viennent troubler les résultats, et de la discordance qui existe entre les résultats des deux essais et ceux de la méthode perfectionnée ou seconde méthode.

III. — La réaction perfectionnée doit seule être pratiquée et peut, sans doute, être simplifiée, le refroidissement prolongé des liqueurs ne s'expliquant plus maintenant qu'on élimine le plomb par l'hydrogène sulfuré, préférable au sulfate de soude.

IV. — Les cristaux de Cammidge sont bien des entités chimiques :

Ils sont probablement constitués par l'osazone d'un sucre dont il est difficile de déterminer la nature ;

Ils n'existent pas dans toutes les urines, puisque dix

essais furent seulement positifs sur quatre-vingts pratiqués, mais ne se rencontrent pas que dans les urines de malades présentant des lésions pancréatiques ;

Leur production est inconstante et leur forme est variable en des limites qu'il est également difficile à préciser.

V. — La valeur clinique de la réaction est minime ; sa technique longue, compliquée et délicate, fournit très souvent des résultats positifs avec des affections étrangères aux maladies du pancréas. La réaction de Cammidge n'est plus dès lors qu'un symptôme tout aussi inconstant que la maltosurie et la pentosurie observées au cours de quelques pancréatites.

Vu : le Président de la thèse
CHAUFFARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie
L. LIARD

ADDENDUM

Le 19 juin, tandis que ce travail était à l'impression, MM. *Grimbert et Bernier* firent une communication à la Société de Biologie sur ce même sujet. Dans toutes les urines, normales ou pathologiques, soit en suivant la technique de l'auteur, soit en la modifiant de différentes manières (par divers procédés de défécation ou d'hydrolyse de l'urine), ils ont réussi à obtenir des cristaux d'osazone, analogues aux cristaux décrits par Cammidge. En conséquence, ces auteurs considèrent le corps qui prend naissance dans l'hydrolyse des urines comme un élément normal, existant dans toutes les urines, et ils espèrent pouvoir en déterminer la nature.

Ces faits ne font que confirmer les conclusions de cette thèse quant à la valeur clinique de la réaction de Cammidge.

De nombreux cristaux ont été obtenus au cours de mes essais, mais je n'ai considéré comme positifs que les cas où les cristaux étaient absolument identiques aux cristaux dont Cammidge a donné la photographie.

MM. Grimbert et Bernier, d'après leurs propres renseignements pour lesquels nous leur adressons nos meilleurs remercîments, sont arrivés après purification et recristallisation des cristaux, à une forme cristalline constante, quelle qu'ait été la forme primitive, typique ou non, ce qui explique des divergences, plus apparentes que réelles, dans nos conclusions.

BIBLIOGRAPHIE

Agabekoff. — La réaction de Cammidge dans les maladies du Pancréas. *Russk. Vrach.*, St-Pétersb., 1907, VI, 1175 et 1211.

Behal. — Traité de Chimie organique.

P.-J. Cammidge. — On the chemistry of the urine in diseases of Pancreas : *Lancet*, 1904, t. I, 782-787 et *Brit. Med. Journal*, 1904, t. I, 776-778; *Lancet*, 1904, t. I, 1459 *Brit. Med. Journal*, 1904, t. I, 43.

— The reaction of phenylhydrazin with other substances than dextrose occuring in the urine. *Lancet*, 1905, t. II, 14-18.

— Pitfalls in the examination of the urine. *The Polyclinic*, London, IX, 71-85, an. 1905.

— An improved method of performing the pancreatic reaction in the urine : *Brit. Med. Journal*, 1906, t. I, 1150.

— The technique of the examination of the urine and foeces in suspected cases of disease of the pancreas, an. 1906.

— Surgery, Gynecology and Obstetrics. Chicago, 1906, t. III, 440-444.

— An improved method of performing the pancreatic reaction in the urine. *Med. Chir. Tr.*, Lond., 1906, LXXXIX, 239-247.

P.-J. Cammidge. — *Med. J. Edinbourg*, février 1907, 129.

— Clinical value of the pancreatic reaction in the urine. *Brit. Med. Journ.*, 1908, t. I, 959.

P.-J. Cammidge et Buschnell. — The so-called pancreatic reaction in the urine. *Brit. Med. Journal*, 1904, t. I, 145.

P.-J. Cammidge, Ham et Cleland. — *Lancet*, 1904, t. I, 1459; *Brit. Med. Journal*, 1904, t. I, 43.

Chabrol. — Les scléroses du Pancréas. *Gaz. hôpitaux*, LXXX, 543-548, an. 1907.

Chalmers Watson. — *Lancet*, 1, 1908 (28 mars), 967 ; Pancreatitis with jaundice ; *Lancet*, 2, 1908 (21 nov.), 1519 : the diagnosis and treatment of pancreatitis; *Brit. Med. Journal*, 1908 (1er avril) : the clinical value of the pancreatic reaction in the urine.

Chauffard. — Lithiase du cholédoque. *Sem. Médicale*, 10 janvier 1906.

Cowie, Roche et Cooke. — A resume of the some of our recent knowledge concerning diseases of the pancreas. *Physician et Surgeon, Detroit et Ann Arbor*, 1905, XXVII, 156-169.

Daviau Georges. — Sur quelques points de la séméiologie des pancréatites chroniques. *Thèse Paris*, 1906, t. XII.

Denigès. — Précis de Chimie analytique.

Desjardins. — Pancréatites. *Thèse Paris*, t. XIII, 142 (25 janv. 1905).

Dieulafoy. — *Presse Médicale*, 1907, 657, 63.

Eichler. — Experimentelle Beitræge zur Diagnose der Pankreaserkrankungen die Cammidge'sche Pankreas reaktion im Urin. *Berlin. Klin. W.*, 1907. XLIV, 769-772.

Eloesser. — Mitteil, aus dem Grenzgebieten der med. und chirurgie, 1907, XVIII, 2.

Gautier. — Cours de chimie biologique.

Gautier et Delépine. — Cours de chimie organique.

Goodman (de Philadelphie). — *Annals of Surgery*, février 1909.

Grüner. — *Brit. Med. Journal*, 1904. T. I, 1516.

Guiart et Grimbert. — Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique.

Haldane. — A special consideration of the so-called pancreatic reaction. *Edin. M. J.*, 1906, XX, 418-432.

Ham et Cleland. — *Lancet*, 1904. T. I, 1459 ; *Brit. Med. Journal*, 1904. T. I. 43.

Hancock (J. C.). — A case of carcinoma of the Pancreas : with negative so-called pancreatic reaction ; cholecystenterostomy. *Journal of the American Medical Association*. Chicago, 1906. T. I, 275.277.

Krienitz. — *Archiv. fur Verdauungs. Krankh.* (m. Einschlass der Stoffwechsel-pathol. und der Diætetick, 15 février 1909, 54-57).

Lepine. — *Semaine Médicale*, avril 1908, XIV, 157 : diagnostic de l'insuffisance pancréatique.

Maass. — *Mediz. Klinik*, 31 janvier 1909.

Mayo Robson. — *Journal Médical de Philadelphie*, 1er juin 1901 : leçon sur les pancréatites ; *Lancet*, 1900 (July, 28) ; *Brit. Med. Journal*, 1908. T. I, 1151 ; *Lancet*, 6 février 1909.

Mayo Robson et Cammidge. — The Pancreas. Its *Surgery and Pathology*, 1908.

Musser, Dutton en Fife. — Note on diagnosis of pancreatic disease with special reference to labatory methods : Transactions of the Association of American Physicians. Phila., vol XXI, 359-364.

Moynihan. — *Lancet*, 27 septembre 1902, 856.

Nicolaüs Roth. — *Zeitsch. f. Klin. Mediz.*, 1909, 1er fascicule : Ueber die Cammidge'sche Pankreasreaction.

Quénu (E.) et Duval (P.). — Pancréatite et lithiase biliaire. *Revue de chirurgie*, oct. 1905, II, 401.

Schroeder (J.-H.). — Concerning the pancreatic reaction in the urine ; described by Robson and Cammidge. *Americ. Medicine* (Philadelphie), 1904, VIII, 406.

Seidel. — Congrès de la *Soc. Allem. de chirurgie*, avril 1909.

Semaine médicale, 1905, 606.

Taylor. — The Cammidge reaction. *Lancet*, 1906. T. I, 1818.

Trévor. — Some recent work on diseases of the pancreas. *Practitionner Lond.*, 590-595.

Wilcox. — *Lancet*, 1904, T. II, 211. The use of the Phenylhydrazin in the clinical examination of urine.

Yvon. — Manuel clinique de l'analyse des urines.

Imp. des Facultés, A. MICHALON, 10, rue de Vaugirard, Paris.